

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuropathologie

Prof. Dr. med. Markus Glatzel

Multiple tumoröse Läsionen der Hypophyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jannik Arndt Hermann von Schöning
Geboren in Essen

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.12.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Jörg Flitsch

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Saeger

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung.....	8
1.1 Hypophysäre Doppelläsionen	8
1.1.1 Doppelläsionen in der Literatur.....	9
1.1.2 Hypophysenadenome	10
1.1.3 Ätiologie von Hypophysenadenomen	12
1.1.4 Einsatz von Transkriptionsfaktoren nach der WHO-Klassifikation von 2017	13
1.1.5 Doppeladenome	13
1.1.6 PANCH	15
1.1.7 Neurohypophysäre Tumore	18
1.1.8 Metastasen in der Hypophyse.....	19
1.1.9 Zystische Prozesse	21
1.1.10 Mesenchymale Tumore.....	23
1.1.11 Primäre Entzündungen.....	24
1.2 Arbeitshypothese und Fragestellung	27
2 Material und Methoden	28
2.1 Hypophysentumorregister	28
2.2 Eingesetzte pathohistologische Methoden.....	28
2.3 Auswertung	29
2.4 Einteilung Doppelläsionen.....	30
2.5 Erhobene Parameter	32
2.6 Statistische Berechnungen	32
2.6.1 Deskriptive Statistik.....	33
2.6.2 Häufigkeitsunterschiede.....	33
3 Ergebnisse.....	34
3.1.1 Tumoröse Doppelläsionen	34
3.2 Doppeladenome	43
3.2.1 Dreifachadenome	50
3.3 Adenom und Gangliozytom (PANCH).....	51
3.4 Adenom und Hinterlappentumor.....	55
3.5 Adenom und Metastase	57
3.6 Adenom und Zyste.....	61

3.6.1	Adenom und Rathke Zyste	64
3.6.2	Adenom und tumorähnliche Läsionen der Hypophyse (Andere Zysten)	66
3.7	Adenom und mesenchymale Tumore	69
3.8	Adenom und tumorähnliche Läsion (primäre Entzündung).....	70
4	Diskussion.....	72
4.1	Bedeutung des Befundungsmaterials	72
4.2	Doppelläsionen.....	72
4.3	Doppeladenome	82
4.3.1	Ätiologie von Doppeladenomen.....	89
4.3.2	Diagnosestellung von Doppeladenomen	91
4.3.3	Rekurrente Doppeladenome neben einer Rathke-Zyste	92
4.3.4	Dreifachadenome	92
4.3.5	WHO-Definition von Doppeladenomen / multiplen Adenomen.....	94
4.4	Adenom und Gangliozytom.....	95
4.4.1	Außergewöhnliche PANCH-Fälle	98
4.5	Adenom und Hinterlappentumor.....	99
4.6	Adenom und Metastase	101
4.6.1	Ätiologie von Metastasen und Adenomen in der Hypophyse.....	104
4.7	Adenom und Zysten	106
4.7.1	Adenom und Rathke-Zyste	107
4.7.2	Adenom und andere Zysten	111
4.8	Adenom und mesenchymale Tumore	113
4.9	Adenom und primäre Entzündungen	116
4.10	Schlussfolgerungen.....	120
5	Zusammenfassung.....	124
	Abstract	125
6	Abkürzungsverzeichnis	126
7	Literaturverzeichnis	127
8	Danksagung	144
9	Lebenslauf	145
10	Eidesstattliche Versicherung	146

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypophysäre hormonproduzierende Zellen und ihre klinischen Effekte (Melmed, 2003).....	11
Abbildung 2: Transkriptionsfaktoren der Zelllinien der einzelnen Hypophysenadenome (Jastania et al., 2005).....	12
Abbildung 3: STH-Zelladenom und Gangliozytom GHRH +	16
Abbildung 4: ACTH-Zelladenom und Gangliozytom CRH +	17
Abbildung 5: Metastase in einem STH-Zelladenom.....	20
Abbildung 6: Vergleich Sektions- und Operationsmaterial des gesamten Tumorregisters	34
Abbildung 7: Fallzahlen multipler Läsionen von 1990-2018	35
Abbildung 8: Vergleich des Befundungsmaterials mit dem Befundungsjahr.....	36
Abbildung 9: Altersverteilung von Doppelläsionen im Tumorregister	39
Abbildung 10: Geschlechterverteilung bei Doppeladenomen	43
Abbildung 11: Verteilung der Klinikbefunde bei PANCH-Fällen.....	54
Abbildung 12: Lokalisation der Metastase bei koexistentem Adenom.....	60
Abbildung 13: Diagnosen von Nullzelladenomen im Verlauf der Studie.....	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Vergleichbare Literatur zu Doppeladenomen	14
Tabelle 2: Fallzahlen im Tumorregister 1990 - 2018.....	34
Tabelle 3: Fallzahlen multiple tumoröse Läsionen 1990-2018.....	35
Tabelle 4: Operations- und Sektionsmaterial bei multiplen tumorösen Läsionen	36
Tabelle 5: Doppelläsionen im Sektions- und Operationsmaterial.....	37
Tabelle 6: Altersverteilung bei multiplen tumorösen Läsionen	37
Tabelle 7: Verteilung der Geschlechter mit Test auf Binominalverteilung	38
Tabelle 8: Erkrankungsabhängigkeit von Geschlecht und Alter.....	38
Tabelle 9: Altersvergleich abhängig vom Befundungsmaterial	39
Tabelle 10: Adenomtypverteilung bei Männern und Frauen	39
Tabelle 11: Verteilung von Adenomen in Doppelläsionen bei Frauen zwischen 20 und 39 Jahren	40
Tabelle 12: Adenomtyphäufigkeiten bei Doppelläsionen und im gesamten Tumorregister....	41

Tabelle 13: Adenomgröße abhängig vom Untersuchungsmaterial	42
Tabelle 14: Geschlechterverteilung bei Doppeladenomen.....	43
Tabelle 15: Adenomtypverteilung Doppeladenome im Vergleich zum Tumorregister.....	44
Tabelle 16: Adenomkombinationen bei Doppeladenomen	45
Tabelle 17: Verteilung der Zelllinien bei Doppeladenomen	47
Tabelle 18: Zelllinienkombinationen bei Doppeladenomen	48
Tabelle 19: Klinik bei Doppeladenomen	48
Tabelle 20: Zelllinienkombinationen mit Klinik bei Doppeladenomen aus Operationsfällen.	49
Tabelle 21: Dreifachadenome	50
Tabelle 22: Kombinationen von Adenomen in Doppel- und Dreifachadenomen.....	51
Tabelle 23: Geschlechterverteilung Adenom und Gangliozytom	52
Tabelle 24: Verteilung der Transkriptionsfaktoren der Adenome bei PANCH-Fällen.....	52
Tabelle 25: Kombinationen von Adenom- und Gangliozytomtyp	53
Tabelle 26: Adenomtyp bei Akromegalie in PANCH-Fällen	54
Tabelle 27: Klinische Befunde abhängig vom Gangliozytomtyp	54
Tabelle 28: Hinterlappentumore im Hypophysentumorregister.....	55
Tabelle 29: Kombination von Adenom und Hinterlappentumor.....	56
Tabelle 30: Klinischen Befunde kombiniert mit Adenomtyp	56
Tabelle 31: Klinischen Befund kombiniert mit Hinterlappentumor	57
Tabelle 32: Metastasen im Tumorregister.....	57
Tabelle 33: Geschlechterverteilung in Fällen von Adenom und Metastase	58
Tabelle 34: Adenom- und Metastasentypen und -ursprung	58
Tabelle 35: Metastasenursprung abhängig vom Geschlecht	59
Tabelle 36: Klinische Symptome abhängig vom Adenomtyp	60
Tabelle 37: Metastasenlokalisation im Vergleich mit der Zelllinie des Adenoms	61
Tabelle 38: Zysten im Tumorregister von 1990-2018.....	62
Tabelle 39: Verteilung Sektions- und Operationsmaterial bei Adenomen und Zysten.....	62
Tabelle 40: Altersverteilung Adenom und Zyste	62
Tabelle 41: Geschlechterverteilung Adenom und Zyste	63
Tabelle 42: Adenomtypenverteilung Adenom und Zyste	63
Tabelle 43: Adenomtyp und Rathke-Zysten	64
Tabelle 44: Klinische Diagnose mit Rathke-Zyste	65
Tabelle 45: Vergleich der klinischen Diagnose mit Transkriptionsfaktor des Adenoms.....	65
Tabelle 46: Adenomtypkombination und Zysten.....	66

Tabelle 47: Vergleich der Zelllinie des Adenoms mit der klinischen Diagnose.....	68
Tabelle 48: Vergleich der klinischen Diagnose mit der Zyste	68
Tabelle 49: Mesenchymale Tumore im Tumorregister von 1990-2018	69
Tabelle 50: Kombination von Adenomtyp und Meningeom	69
Tabelle 51: Klinische Diagnosen bei Adenomen und mesenchymalen Tumoren	70
Tabelle 52: Geschlechterverteilung bei Adenom und primärer Entzündung	70
Tabelle 53: Kombination von Adenomtyp und Entzündungsprozess	71
Tabelle 54: Adenomverteilung bei Akromegalie in Doppelläsionen	78
Tabelle 55: Verteilung von Akromegaliiefällen in Doppelläsionen	79
Tabelle 56: Hypophysenadenome bei Morbus Cushing im Hypophysentumorregister	82
Tabelle 57 Vergleich der Zelllinienkombinationen in Doppeladenomen in der Literatur (Budán and Georgescu, 2016)	88
Tabelle 58: Tumorsprung bei Hypophysenmetastasen (Javanbakht et al., 2018).....	102
Tabelle 59: Literaturangaben zu Adenomen und primären Entzündungen (Sivakoti et al., 2019).....	117

1 Einleitung

1.1 Hypophysäre Doppelläsionen

Pathohistologische Untersuchungen am Operationsmaterial der Hypophyse zeigen in den weitaus meisten Fällen lediglich eine Läsion (Saeger et al., 2007b). In einem kleinen Teil der Fälle wurde allerdings festgestellt, dass eine zweite Läsion koexistiert, sodass 2017 die Diagnose der Doppeladenome erstmalig in die Klassifizierung der WHO aufgenommen wurde (Mete and Lopes, 2017).

Doppelläsionen stellen zwei morphologisch getrennte Neoplasien dar. In der Hypophyse ist das Hypophysenadenom die häufigste Neoplasie (Mete and Lopes, 2017).

Doppelläsionen sind allerdings nicht nur zwei koexistente Adenome, sondern können auch andere Zweitläsionen darstellen. Dabei sind insbesondere die Zweitläsionen interessant, die neben einem Adenom diagnostiziert werden. Diese Zweitläsion kann neoplastisch, vaskulär, angeboren oder entzündlich sein (Koutourousiou et al., 2010).

Als Datenbasis für die Untersuchung von tumorösen Doppelläsionen am pathohistologischen Material dient das deutsche Hypophysentumorregister.

Das Hypophysentumorregister wurde 1970 als Sammlung der Neuropathologie des Universitätsklinikums Eppendorf von Prof. Saeger gegründet und seit 1995 offiziell als deutsches Hypophysentumorregister von ihm geleitet. Es stellt mit insgesamt 16.449 Fällen bis Ende 2018 ein unvergleichbar großes Kollektiv dar.

Aus dem Gesamtkollektiv werden die Fälle herausgefiltert, bei denen ein Adenom neben einem weiteren tumorösen, zystischen oder entzündlichen Prozess vorliegt.

Als Zweitläsionen neben Adenomen werden in unserer Studie untersucht:

- Weitere Adenome
- Gangliozytome
- Metastasen in der Hypophyse
- Hinterlappentumore (Pituizytom, Granularzelltumor, Spindelzellonkozytom)
- Mesenchymale Tumore (Meningeom)
- Zysten (Rathke-, Arachnoidal-, Kolloidzysten)
- Primäre Entzündungen

Bisher gibt es keine eindeutige pathogenetische Erklärung für die Koexistenz von zwei getrennten Prozessen. Da es jedoch eine bedeutende Anzahl von beschriebenen Fällen in der Literatur gibt, kann die These, dass es sich um zufällige, koexistente Prozesse handelt, zumindest in Frage gestellt werden (Koutourousiou et al., 2010).

Die Information einer Zweitläsion ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die klinischen Symptome des Patienten nicht mit dem pathohistologischen Befund übereinstimmen (Kontogeorgos et al., 1992) oder aber wenn die klinischen Beschwerden sich nach einer Operation nicht verbessern, da noch eine Zweitläsion verblieben ist (Ogando-Rivas et al., 2017).

Die präoperative Bildgebung eines CTs oder MRTs sagt dabei nicht immer aus, ob eine oder zwei Läsionen vorliegen (Koutourousiou et al., 2010). Die selektierten Fälle datieren aus den Jahren ab 1990. Zu dieser Zeit konnten Mikroadenome in der Bildgebung mit einer Größe von 2-3 mm mit einer Sicherheit von 60 bzw. 85% erkannt werden (Johnsen et al., 1991).

Nach heutiger Aussage von Prof. Dr. Jörg Flitsch ist die Bildgebung und Diagnostik in den letzten Jahrzehnten deutlich besser geworden, sodass auch der geübte Operateur präoperativ eine Aussage darüber treffen kann, ob eine Doppelläsion vorliegt. Die Genauigkeit der prä- und postoperativen Aufnahmen liegt seiner Aussage nach bei 0,1 mm (Flitsch, J., persönliches Gespräch am 12. Februar 2019). Insbesondere ein dynamisches MRT ermöglicht eine genaue Diagnostik (de Oliveira Andrade et al., 2010).

In vergleichbaren Studien wird die Schwierigkeit der präoperativen Diagnostik herausgestellt, da Doppelläsionen der Hypophyse häufig klinisch und radiologisch als Hypophysenadenome diagnostiziert werden (Koutourousiou et al., 2010).

Allerdings wird auch festgestellt, dass mit der neueren 3.0 T MRT-Technik zuvor unentdeckte hypophysäre Mikroadenome erkannt werden. MRT-Geräte über 3.0 T können allerdings auch zu häufigeren falsch-positiven Ergebnissen führen (Ogando-Rivas et al., 2017).

Verbliebiges Adenomgewebe in der postoperativen Bildgebung zu erkennen, ist häufig eine Herausforderung für den Operateur und auch für den Radiologen.

1.1.1 Doppelläsionen in der Literatur

Doppelläsionen der Hypophyse wurden in der Literatur häufig beschrieben. Dabei wurden in der Regel bestimmte Untergruppen untersucht und nicht die Gesamtheit der Doppelläsionen.

Des Weiteren wurden diese Studien bisher nicht an einem vergleichbar großen Kollektiv durchgeführt. Insbesondere die Anzahl der unselektierten Sektionshypophysen bilden in unserer Studie ein unvergleichbares Kollektiv.

2010 untersuchten Koutourousiou et al. ein Operationskollektiv von 548 Fällen auf Doppelläsionen, von denen acht Fälle selektiert wurden (1,46%).

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die bisher einzige Publikation, die verschiedene koexistente hypophysäre Läsionen untersucht hat (Koutourousiou et al., 2010).

Die Pathogenese von Doppelläsionen ist noch nicht geklärt. Allerdings gibt es auch nicht eine generelle pathogenetische Erklärung für alle Doppelläsionen.

Dennoch bestehen verschiedene Theorien, die bei vielen Läsionen überprüft werden können.

1. Eine häufig genannte Hypothese geht davon aus, dass eine präexistente Läsion eine weitere induziert (Koutourousiou et al., 2010). Dabei können Druck oder Wachstumsfaktoren die Entstehung initiieren (Kontogeorgos et al., 1992).
2. Als weitere Theorie kann angenommen werden, dass die beiden koexistenten Läsionen einen ähnlichen embryogenetischen Ursprung aufweisen (Ikeda et al., 1992).
3. Außerdem vermuten manche Autoren eine gemeinsame pluripotente Stammzelle, die sich unterschiedlich differenzieren kann (Kontogeorgos et al., 2006).

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass noch weitere Theorien für die einzelnen Läsionen existieren und nicht alle Theorien für alle Doppelläsionen plausibel sind.

Es zeigt auch, dass die Pathogenese bei weitem noch nicht geklärt ist und multiple Faktoren eine Doppelläsionen resultieren lassen können.

1.1.2 Hypophysenadenome

Erkrankungen der Hypophyse umfassen in den meisten Fällen Hypophysenadenome (Mete and Lopes, 2017).

Per definitionem sind Adenome benigne Prozesse, die klinisch über ihre Hormonfunktion klassifiziert werden (Mete, 2018).

In histologischen Ergebnissen zeigte sich, dass 42 % aller operierten Hypophysenadenome invasiv in Nachbarorgane wachsen (Saeger and Sautner, 1991).

Dabei sind am häufigsten die Meningen, der Knochen und die Schleimhaut der Keilbeinhöhlen betroffen (Blevins et al. 1998).

Die Einteilung der Hypophysenadenome erfolgt nach Funktion, Größe, Invasivität und Histologie. Die Funktion der Hypophysenadenome ist abhängig von dem jeweiligen Hormon, welches exprimiert wird.

Dabei unterscheidet man folgende Adenomtypen: somatotrophe, somatomammotrophe, laktotrophe, kortikotrophe, thyreotrophe, gonadotrophe und Nullzelladenome. Zudem gibt es Adenome, die aufgrund ihres Kriterienmusters keinem eindeutigen Typ zuzuordnen sind (Osamura et al., 2017).

Die funktionelle Klassifizierung von hypophysären Adenomen wird durch die zirkulierenden Zielhormonkonzentrationen (Abbildung 1) ermöglicht. Je nachdem, welches Hormon durch ein Adenom sezerniert wird, können verschiedene Krankheitsbilder resultieren. Ein M. Cushing geht mit einer ACTH-Übersekretion einher und eine Akromegalie durch die Überproduktion von STH. Durch vermehrte Prolaktinsekretionierung kann es zur sekundären Infertilität kommen.

Die Hormonproduktion der Hypophyse wird zudem durch den Hypothalamus und seine Releasing-hormone beeinflusst. Das kortikotrophe Releasing-Hormon (CRH) stimuliert die ACTH-Produktion, das growth hormone releasing hormone (GhRH) die somatotrophen Zellen, das Thyreotropin-Releasing-Hormon die TSH-Produktion und das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) stimuliert die Bildung von LH, FSH. GnRH setzt zudem Dopamin frei, welches die Prolaktinproduktion stimuliert (Melmed, 2003). Die Zusammenhänge und möglichen klinischen Symptome sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

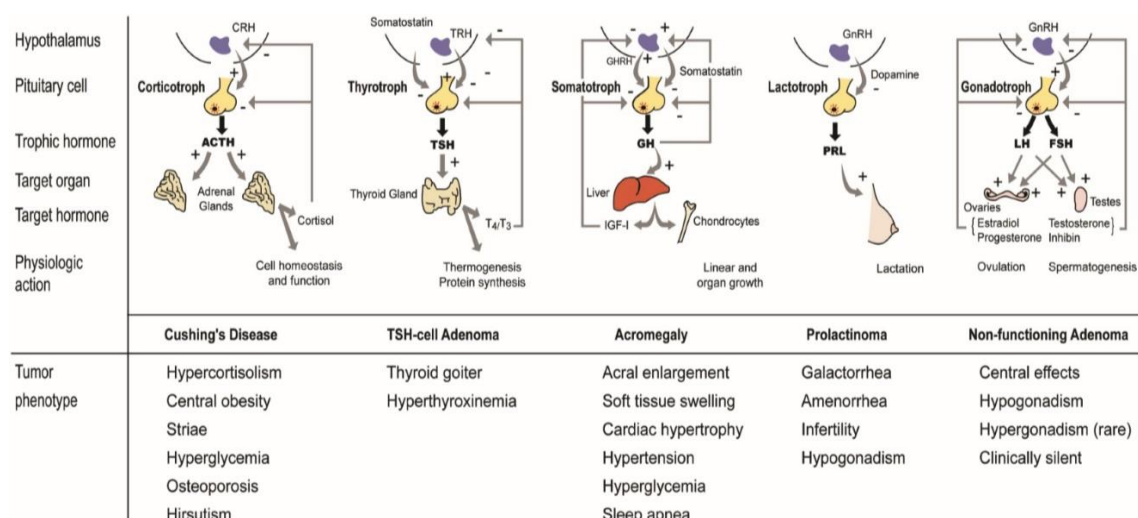


Abbildung 1: Hypophysäre hormonproduzierende Zellen und ihre klinischen Effekte (Melmed, 2003)

1.1.3 Ätiologie von Hypophysenadenomen

Ätiologisch ist noch nicht eindeutig geklärt, wie Hypophysenadenome entstehen.

Der größte Teil der Hypophysenadenome ist monoklonal und korreliert mit einem spezifischen hypophysären Zelltyp (Zielinski et al., 2019).

Allerdings sind auch ein Drittel der Hypophysenadenome plurihormonal, da sie mehr als ein Hormon sezernieren. Plurihormonale Adenome werden außerdem in monomorphe und polymorphe Adenome eingeteilt, je nachdem, ob ein Zelltyp oder mehrere Zelltypen für die plurihormonale Sekretion verantwortlich sind (Ho et al., 2001).

In den letzten Jahren sind in der Immunhistologie mit den Transkriptionsfaktoren T-PIT, SF1 und PIT-1 wichtige Werkzeuge hinzugekommen, um die Zelllinie von Adenomen zu bestimmen (Jastania et al., 2005).

Der Transkriptionsfaktor PIT-1, auch bekannt als GHF-1, ist ein 33-kDa 291-Aminosäurenprotein und war der erste hypophysenspezifische Transkriptionsfaktor, der identifiziert wurde. PIT-1 ist dabei für die somatotrophe Linie verantwortlich, aus der mammosomatotrophe, thyreotrophe, lactotrophe und somatotrophe Adenome entstehen können (Jastania et al., 2005).

T-PIT ist für kortikotrophe Adenome und SF-1 (Steroidogenic factor-1) ist für gonadotrophe und Nullzelladenome mit α -Untereinheiten verantwortlich (Asa and Ezzat, 1998).

Die hormonproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens entstehen embryologisch aus den Stammzellen der Rathke Tasche (Jastania et al., 2005).

Die Bedeutung der Zelllinien ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

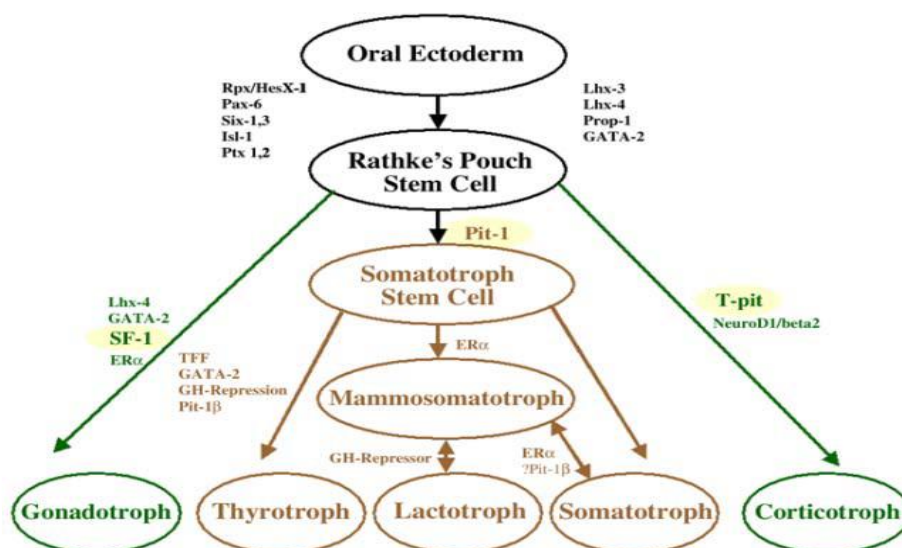


Abbildung 2: Transkriptionsfaktoren der Zelllinien der einzelnen Hypophysenadenome (Jastania et al., 2005)

1.1.4 Einsatz von Transkriptionsfaktoren nach der WHO-Klassifikation von 2017

Mit der WHO-Klassifikation der Tumore endokriner Organe und damit auch der Hypophyse haben sich ein paar Richtlinien geändert.

Im Bereich der technischen Aufarbeitung von Hypophysenadenomen soll fortan der Einsatz von Transkriptionsfaktoren etabliert werden. Dabei soll PIT-1 für das STH-, Prolaktin- und TSH-Zellsystem und seine Tumore, T-PIT für das ACTH-Zellsystem und seine Tumore und SF-1 für die gonadotrophen Zellen und ihre Tumore eingesetzt werden. Das soll insbesondere dann erfolgen, wenn mit den immunhistologischen Hormonnachweisen ein Tumor nicht ausreichend klassifiziert werden kann. Davon sind in erster Linie Nullzelladenome betroffen, die von nun an nur noch als Nullzelladenom definiert sind, wenn weder Hypophysenhormone, noch Transkriptionsfaktoren nachgewiesen werden können (Osamura et al., 2017).

Zuvor wurden Nullzelladenome lediglich als endokrinologisch funktionslos klassifiziert (Chao et al., 1991).

1.1.5 Doppeladenome

Doppeladenome werden seit 1991 in der Literatur beschrieben (Kontogeorgos et al., 1991). Dabei bestand jedoch häufig Diskussionsbedarf dahingehend, welche Kriterien für ein Doppeladenom erfüllt sein sollten.

Koutourousiou et al. definierten 2010 Doppeladenome als morphologisch und immunhistologisch verschiedene Adenome und wollten damit auch eine klare Trennung zu plurihormonalen Adenomen etablieren (Koutourousiou et al., 2010). Mete et al. grenzten in ihrer Studie 2018 die Definition der Doppeladenome weiter ein und definierten unterschiedliche Zelllinien der koexistenten Adenome als notwendig (Mete et al., 2018).

Im Vergleich dazu beschreiben multiple Adenome die Koexistenz von zwei separaten Tumoren in einer Hypophyse, welche auch der selben Zelllinie entspringen können (Mete and Lopes, 2017).

Insbesondere im Sektionsmaterial ist es möglich, Adenome derselben Zelllinie als räumlich getrennte Adenome anzusehen. Diese Fälle sollen ebenso Bedeutung in unserer Studie finden und damit auch mit den Fällen verglichen werden, bei denen die Zelllinien unterschiedlich sind.

Fälle, in denen drei Adenome nebeneinander beschrieben wurden, sind noch bedeutend seltener (Kontogeorgos et al., 1991, Ratliff and Oldfield, 2000).

Klinisch sind Doppeladenome in der Literatur häufig mit einer Akromegalie oder auch einem M. Cushing assoziiert (Andrioli et al., 2010, Ogando-Rivas et al., 2017, Zielinski et al., 2013, Zielinski et al., 2019).

Im Folgenden sind die relevantesten der bisher veröffentlichten Fälle von Doppeladenomen in einer Tabelle dargestellt.

Tabelle 1 : Vergleichbare Literatur zu Doppeladenomen

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Material</u>	<u>Ergebnisse</u>
Kontogeorgos et al. (Kontogeorgos et al., 1991)	1991	470 Sektionsfälle	16 Doppeladenome (3.4%) 4 Dreifachadenome (0.8%)
Kontogeorgos et al. (Kontogeorgos et al., 1992)	1992	>3000 operative Fälle	11 Doppeladenome (0.34%)
Thodou et al. (Thodou et al., 1995)	1995	1 Fall	Anfangs inaktives kortikotrophes Adenom 13 Jahre später Onkozytom
Ratliff und Oldfield (Ratliff and Oldfield, 2000)	2000	660 operative Fälle	13 Doppeladenome 1 Dreifachadenom
Saeger et al. (Saeger et al., 2018)	2018	162 rezidivierende Adenome	10 de-novo (Doppel)-adenome
Mete (Mete, 2018)	2018	1055 Adenome	13 Doppeladenome
Gonzales et al. (Gonzalez et al., 2019)	2019	1 Fall mit M. Cushing	1 laktotrophes Adenom 1 kortikotrophes Adenom
Zielinski et al. (Zielinski et al., 2019)	2019	3270 operierte Fälle	22 Doppeladenome (0,67%)

Auffällig ist, dass nach der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2017 vermehrt von Doppeladenomen berichtet wird.

In unserer Studie wurde ein unvergleichbar großes Kollektiv untersucht. Das Ziel ist es, hierbei ein besseres Verständnis dafür zu bekommen, welche Adenome häufiger nebeneinander existieren können und ob ein pathohistologischer Zusammenhang bestehen könnte. Zudem soll überprüft werden, ob bestimmte klinische Symptome häufiger bei Doppeladenomen auftreten.

Aufgrund der Größe der Datenbank kann eine verlässliche Angabe zur Inzidenz gemacht werden. Grenzen liegen in unserer Studie in der Untersuchung der präoperativen Bildgebung, da diese Daten im Hypophysentumorregister nicht vorhanden sind. Außerdem wurden nur die Fälle nach 2017 nach den neuesten Kriterien der WHO klassifiziert (Osamura et al., 2017).

1.1.6 PANCH

PANCH steht für Pituitary adenoma-neuronal choristoma. Als PANCH wird das koexistente Vorkommen von einem Gangliozytom und einem Adenom bezeichnet (Osamura et al., 2017). Erstmals beschrieben wurde diese Pathologie 1926 von Kiyono (Kiyono, 1926). Von da an bestanden Diskussionen darüber, ob die Tumore zusammengesetzte oder getrennte Prozesse darstellen (Müller, 1959). Heute ist man der Meinung, dass die Läsionen zusammengesetzt sind, auch weil im pathohistologischen Bild das Adenom dem Gangliozytom häufig haubenartig aufsitzt und die Prozesse im histologischen Bild nicht klar voneinander getrennt sind (Saeger et al., 1994, Saeger et al., 1997b).

Gangliozytome liegen nach Xiao et al. zu 79.7 % zusammen mit einem Adenom vor (Xiao et al., 2009).

Von allen sellären Läsionen machen PANCH-Fälle ca. 0,25 – 1,26 % aus (Koutourousiou et al., 2010, Kurosaki et al., 2002).

Zur Pathogenese gibt es drei Theorien:

1. Das Gangliozytom induziert das Adenom durch die Sezernierung von Wachstumsfaktoren in Form von Releasing-Hormonen (Asa et al., 1984b).
In der Literatur bilden die meisten Gangliozytome GHRH (Saeger et al., 1994). Es wurde allerdings auch von Fällen berichtet, in denen Prolaktin (Bodi et al., 2002, Mikami et al., 2008) oder CRH (Puchner et al., 1993, Asa et al., 1984a, Saeger et al., 1994) gebildet wurde.

2. Studien haben ermittelt, dass die Anwesenheit von NFP (Neurofilament protein) im Adenom die neuronale Differenzierung im Adenom induziert. Darüber lassen sich die neuronalen und hypophysären Anteile in PANCH-Fällen erklären (Kontogeorgos et al., 2006, Matyja et al., 2015).
3. Tumorzellen können ein Spektrum von neurosekretorischen Zellen mit Merkmalen von adenomatösen und gangliozytären Zellen bilden. Ausgang des Adenoms und Gangliozytoms wäre hierbei eine neuronale Stammzelle (Osamura et al., 2017).

Pathohistologisch sind Adenome und Gangliozytome unscharf voneinander abgetrennt. Dabei kommen auch Transformationen von Gangliozytomzellen und Adenomzellen vor.

Gelegentlich liegen Gangliozytome im pathohistologischen Bild den Adenomen haubenartig auf (Saeger et al., 1997b).

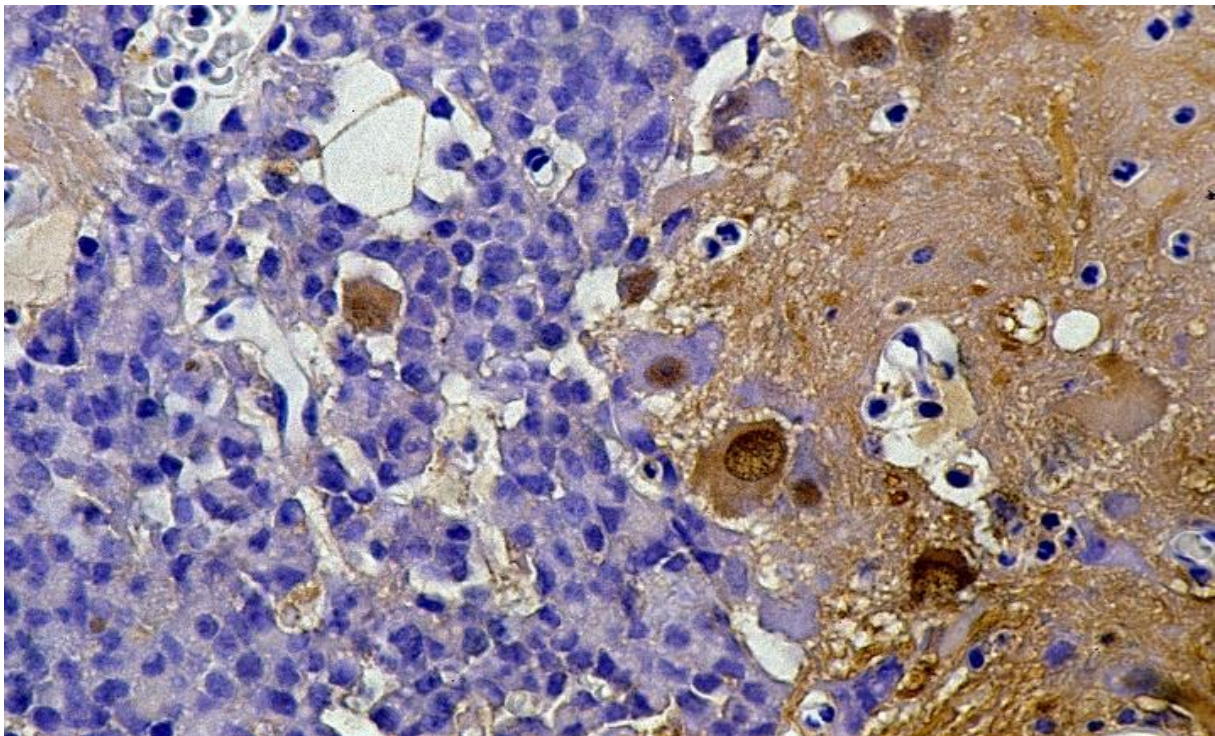


Abbildung 3: STH-Zelladenom und Gangliozytom GHRH + GHRH-Gangliozytom (rechts) mit locker gelagerten Ganglienzellen (tiefbraun) zusammen mit einem STH-Zelladenom (links), unscharf vom Gangliozytom abgegrenzt; GHRH; 440:1

Dadurch, dass die meisten Gangliozytome GHRH sezernieren, koexistiert häufig ein STH-Zelladenom, und viele PANCH-Fälle gehen klinisch mit einer Akromegalie einher (Lee et al., 2017).

Seltener kommen Fälle von koexistenten ACTH-Zelladenomen oder Prolaktinzelladenomen vor (Osamura et al., 2017). In den seltenen Fällen eines ACTH-Zelladenoms exprimiert das Gangliozytom CRH (Saeger et al., 1994). Dementsprechend wurde auch von Fällen berichtet, in denen klinisch ein M. Cushing vorlag (Asa et al., 1984a, Puchner et al., 1993, Saeger et al., 1994).

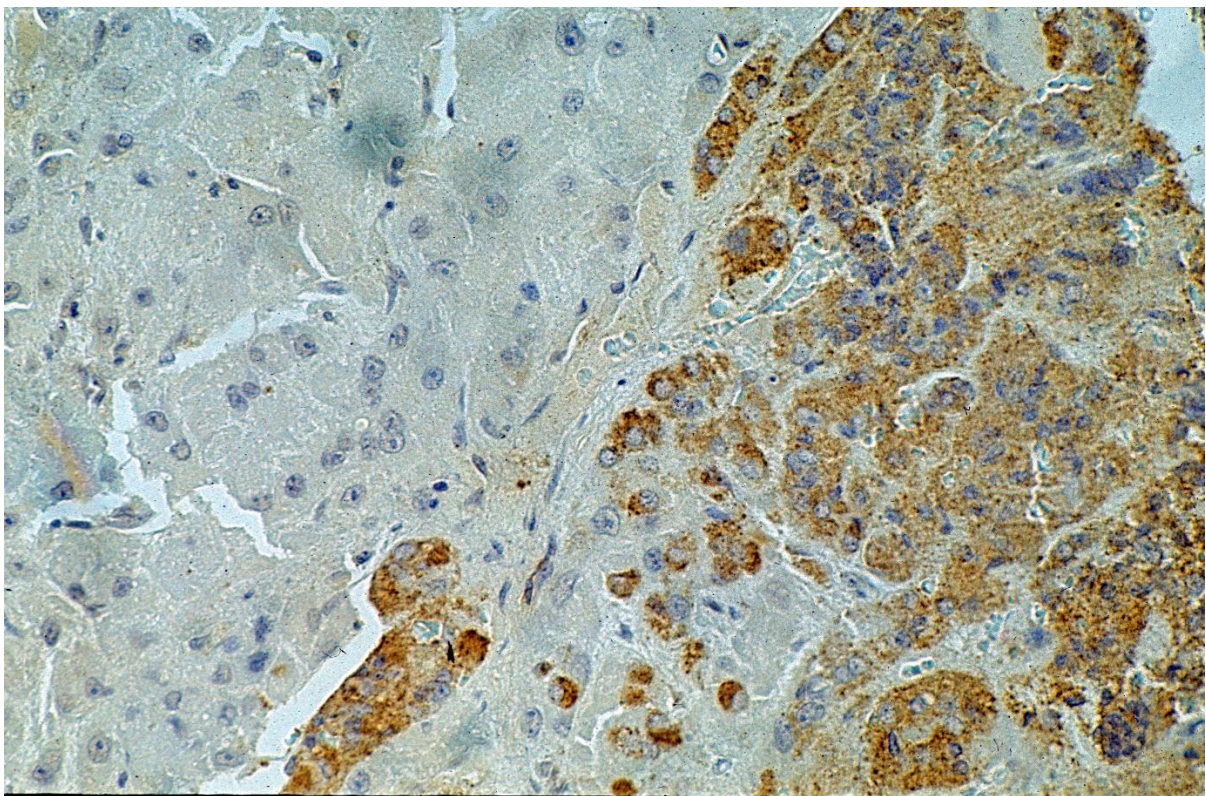


Abbildung 4: ACTH-Zelladenom und Gangliozytom CRH +
CRH-Gangliozytom (rechts) neben einem ACTH-Zelladenom (links), unscharf voneinander abgegrenzt; CRH; 250:1

Prognostisch sind PANCH-Fälle vergleichbar mit Adenomen, wenn eine chirurgische Therapie stattfindet (Qiao et al., 2014). Therapeutisch kann insbesondere bei PANCH-Fällen, die mit einer Akromegalie einhergehen, eine medikamentöse Therapie mit Somatostatin-Analoga erfolgreich sein und eine Operation unter Umständen ersetzen (Crowley et al., 2012). Ziel unserer Studie wird es sein, die Fälle zu selektieren, in denen ein Gangliozytom neben einem Adenom vorliegt. Die klinischen Angaben werden anschließend mit den Fällen in Zusammenhang gebracht und mit der Literatur verglichen. Weiterführend sollen mögliche Pathogenesen, die in der Literatur beschrieben werden, mit unserem Kollektiv verglichen werden.

1.1.7 Neurohypophysäre Tumore

Die Neurohypophyse ist Teil des zirkumventrikulären Organsystems des Gehirns. Der immunhistologische Marker dieses Systems ist TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1). In der Folge sind die glialen Tumoren der Neurohypophyse TTF-1 und S100-Protein-positiv (Ganong, 2000).

Als neurohypophysäre Tumore werden die folgenden TTF-1-positiven Spindelzelltumoren bezeichnet:

- Pituizytom
- Granularzelltumor
- Spindelzellonkozytom

Man nimmt an, dass diese Tumore von Pituizyten ausgehen. Dies sind spezialisierte Gliazellen des hypophysären Hinterlappens (Louis DN, 2016). Granularzelltumore und Spindelzellonkozytome werden daher heutzutage als spezialisierte Pituizytome angesehen (Mete et al., 2013).

In der Literatur werden Inzidenzen von 0,4% für Spindelzellonkozytome (Roncaroli F, 2002) und von 0,5% für Granularzelltumore angegeben (Schaller et al., 1998).

Klinisch fallen Hinterlappentumore in den meisten Fällen mit Kompressionssymptomen auf (Covington MF, 2011, Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Die Prognose ist bei einer vollständigen chirurgischen Entfernung des Tumors als günstig anzusehen. Tumorreste können allerdings invasiv rezidivieren, wobei bisher noch von keinen Metastasen berichtet wurde (Mu et al., 2015). Das Spindelzellonkozytom kann wiederum infiltrierend wachsen. Eine vollständige Resektion ist dabei anspruchsvoller (Zygourakis et al., 2015).

Die Kombination von neurohypophysären Tumoren und Adenomen wurde in der Literatur, wie zu erwarten selten beschrieben (Gezer et al., 2019, Neidert et al., 2016a, Richer and Keith, 2016, Tomita and Gates, 1999). Hierbei wird ein gemeinsamer Ursprung diskutiert (Neidert et al., 2016a), wobei vermutet wird, dass diese Koexistenz unterdiagnostiziert sein könnte (Neidert et al., 2016b).

In unserer Studie wollen wir epidemiologische Daten für diese seltene Koexistenz herausstellen und dabei die mögliche Theorie einer gemeinsamen Pathogenese diskutieren.

1.1.8 Metastasen in der Hypophyse

Metastasen in der Hypophyse kommen relativ selten vor. Erstmals beschrieben wurde eine hypophysäre Metastase eines malignen Melanoms im Jahr 1875 (Chiang et al., 1990).

Hypophysenmetastasen machen neueren Studien zufolge 0,4% aller intrakraniellen Metastasen aus (Habu et al., 2015).

Beim selektierten Sektionsgut von metastasierten malignen Tumoren wurden in 2,6% der Fälle hypophysäre Metastasen histologisch nachgewiesen (Saeger et al., 1985). In der WHO-Klassifikation von 2017 werden Inzidenzen von 1-3,6% in Autopsiestudien genannt (Osamura et al., 2017).

Der Ursprung der Metastasen ist divers. Berichtet wurde bisher von Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Magenkarzinomen und Harnblasenkarzinomen. Am häufigsten metastasieren allerdings Lungen- und Brustkarzinome (Osamura et al., 2017). Die Hypophyse ist dabei Teil einer generalisierten Metastasierung.

Als Lokalisation der Metastase in der Hypophyse ist die Kapsel am häufigsten betroffen (85%). Daneben wird auch von Metastasen im Hypophysenhinterlappen (62%) und Vorderlappen (31%) berichtet (Saeger et al., 1985).

Klinisch werden häufig Kompressionssymptome festgestellt, die vermutlich durch das schnelle Tumorwachstum erklärbar sind. Die meisten Fälle sind allerdings klinisch unauffällig, da eine hypophysäre Metastase häufig das Endstadium der Tumorerkrankung darstellt und dadurch nur limitierte Zeit für hypophysäre Symptome gegeben ist.

Metastasen im Hinterlappen können auch einen Diabetes insipidus verursachen (Castle-Kirsbaum et al., 2018).

Die mittlere postoperative Lebenserwartung wurde in einer Studie von Habu et al. mit 12,9 Monaten angegeben (Habu et al., 2015).

In Einzelfällen wurde von Fällen berichtet, in denen die Kombination von einem Adenom und einer Metastase vorlag, wobei das Karzinom in das Adenom hineinmetastasierte (Hoellig et al., 2009, Bret et al., 2001, Zager and Hedley-Whyte, 1987, Molinatti et al., 1985).

Pathogenetisch nimmt man an, dass eine veränderte Blutversorgung die Metastase im Adenom begünstigt (Hoellig et al., 2009).

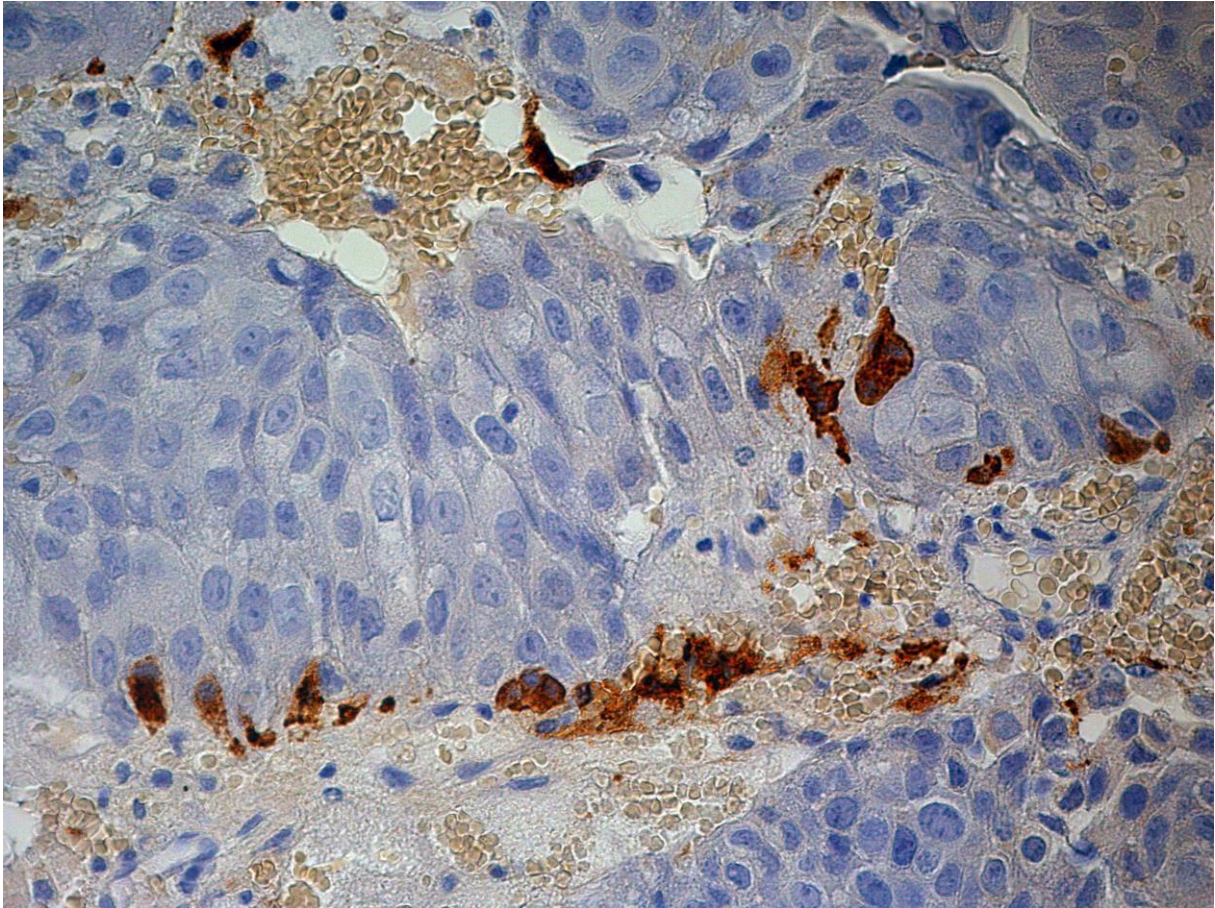


Abbildung 5: Metastase in einem STH-Zelladenom

Große Metastasenherde (blassblau) innerhalb eines STH-Zelladenoms, das nur noch in sehr kleinen Nestern von Adenomzellen (tiefbraun) erkennbar ist; STH; 500:1

Daten über derart große Sektionskollektive, wie sie in unserem Fall vorliegen, wurden in der Literatur bisher noch nicht untersucht. Außerdem wurden bisher keine Fälle beschrieben, in denen ein Adenom in Koexistenz zu einer Metastase vorlag und die Metastase nicht innerhalb des koexistenten Adenoms lokalisiert war.

Für unsere Studie ist es daher besonders interessant, die Lokalisation der Metastase zu ermitteln und dabei pathogenetische Hypothesen zu diskutieren. Außerdem werden Metastasenursprung und Adenomtypen in Zusammenhang gebracht, um Häufigkeitsverteilungen herauszuarbeiten.

1.1.9 Zystische Prozesse

Erstmals wurden Zysten in der Hypophyse im Jahr 1940 von Romeis beschrieben (Romeis, 1940).

Zysten in der Hypophyse sind häufige und zumeist benigne Läsionen (Shanklin, 1949).

Kleine Zysten innerhalb der Intermediärzone sind in nahezu allen Hypophysen zu beobachten und als physiologisch anzusehen. Diese Zysten sind meistens nicht größer als 5 mm und treiben dadurch die Hypophyse nicht auf (Saeger, 2016a).

Wegen ihrer häufig kleinen Größe beeinflussen Zysten in den meisten Fällen die hypophysäre Funktion nicht, sodass diese Prozesse in der Regel zufällig festgestellt werden (Bladowska et al., 2010).

In einer MRT-basierten Studie zur Bestimmung der Prävalenz von Zysten im Kindesalter wurde in 57,7% der Fälle zystenartige Läsionen ermittelt (Mahdi et al., 2019).

Dadurch, dass sowohl Zysten, als auch Adenome die häufigsten sellären Läsionen darstellen, ist die Koexistenz dieser hypophysären Läsionen zu erwarten.

1.1.9.1 Rathke-Zysten

Rathke-Zysten sind benigne selläre und supraselläre Läsionen und entstehen aus Resten der Rathke-Tasche (Karavitaki and Wass, 2009). Benannt wurden diese Zysten nach dem deutschen Anatom Martin Heinrich Rathke, der 1838 über die Entstehung der Glandula pituitaria berichtete (Trifanescu et al., 2012).

Im unselektierten Sektionsgut werden Rathke-Zysten mit 12-33% relativ häufig diagnostiziert (Trifanescu et al., 2012).

Selten wird von symptomatischen Fällen einer Rathke-Zyste berichtet. 5-15 % der operativ entfernten Rathke-Zysten werden lediglich als symptomatisch beschrieben (Mukherjee et al., 1997). Als Symptome treten dabei Kompressionssymptome am häufigsten auf (Lieb and Ahlhelm, 2017).

Das synchrone Auftreten einer Rathke-Zyste und eines Hypophysenadenoms kommt vergleichsweise häufig vor, da sowohl das Hypophysenadenom, als auch die Rathke-Zyste die häufigsten benignen sellären Läsionen darstellen (Gao et al., 2016).

Es bestehen Theorien, dass sich beide Läsionen bedingen, da ein ähnlicher embryogenetischen Ursprung über die Rathke-Tasche gegeben ist (Gao et al., 2016).

In mit unserer Studie vergleichbaren Untersuchungen wurden für die Doppelläsion eines Adenoms und einer Rathke-Zyste Prävalenzen von 2,1 % bezogen auf alle selläre Läsionen angegeben (Sumida et al., 2001). Babu et al. fanden in 1,7% von 464 Hypophysenadenomen eine koexistente Rathke-Zyste (Babu et al., 2013).

In unserer Studie wollen wir aus einem großen Kollektiv die Kombinationen von Rathke-Zysten und Adenomen darlegen, epidemiologisch aufbereiten und dabei prüfen, inwieweit die in der Literatur beschriebenen Theorien der Pathogenese unterstützt werden können.

1.1.9.2 Andere Zysten

Als weitere Zysten neben den beschriebenen Rathke-Zysten treten beispielsweise Arachnoidal- und Kolloidzysten in der Hypophyse auf.

Arachnoidalzysten machen ungefähr 1% aller intrakraniellen Läsionen (Miyajima et al., 2000) und ungefähr 0,6 – 0,8 % aller sellären Läsionen aus (Mangussi-Gomes et al., 2019).

Sie liegen dabei in, neben oder über der Sella (Saeger, 2016a).

Klinisch imponiert eine Arachnoidalzyste wie ein inaktives Hypophysenadenom. Begrenzt wird die Arachnoidalzyste durch die Arachnoidea in Form von flachen arachnoidalen Zellen und gefüllt ist sie zumeist mit Liquor (Dubuisson et al., 2007).

„Ursächlich für diese Zysten sind wahrscheinlich kongenitale Anomalien oder Missbildungen, gelegentlich wohl aber auch vorausgegangene entzündliche oder traumatische Läsionen“ (Saeger, 2016a).

In der Literatur besteht die Theorie von zwei verschiedenen Formen der Arachnoidalzyste, abhängig von der Entstehung.

Die meisten Arachnoidalzysten sind demnach angeborene Läsionen, entstanden durch eine unvollständige Perforation der Lilliequist-Membran (Guzel et al., 2007). Diese anatomische Gegebenheit führt zu einer Behinderung des Liquorflusses. Der lokal entstehende Liquordruck führt zu einer Anhebung der Membran und eine Zyste bildet sich aus, die mit der präpontinen Zyste kommuniziert. Klassifiziert wird diese Form als kommunizierende Zyste. Bei der unkommunizierenden Zyste verfolgt man die Theorie, dass das Zystendivertikel an der dünnsten Stelle der Ausstülpung abgetrennt wird und dadurch ein abgetrennter Hohlraum mit den Merkmalen einer Zyste entsteht (Miyajima et al., 2000).

Arachnoidalzysten neben Adenomen wurden in der Literatur vereinzelt beschrieben (Rahimizadeh et al., 1987, Sutton and Vezina, 1974, Guzel et al., 2007).

In unserer Studie werden wir die Fälle der Literatur mit unseren Daten in einen Zusammenhang bringen und einen möglichen pathogenetischen Ursprung diskutieren.

Kolloidzysten zählen zu den intermediären Zysten, die zwischen dem Hypophysenvorder- und Hinterlappen liegen. Sie sind langsam wachsende, benigne Läsionen, die ungefähr 0,2% bis 2% aller intrakraniellen Tumore ausmachen (Bladowska et al., 2010).

Kolloidzysten haben im weissen Operationsmaterial keine epitheliale Begrenzung auf (Saeger, 2016a). Gefüllt sind sie mit einer weissen, dickflüssigen Kolloidflüssigkeit (Bladowska et al., 2010). In der Literatur wurde bisher noch nicht von Fällen berichtet, in denen ein Adenom neben einer Kolloidzyste vorlag. Ziel unserer Studie wird es daher sein, diese Fälle aus der Datenbank zu selektieren und entsprechende epidemiologische Daten für diese seltene Kombination zu ermitteln.

1.1.10 Mesenchymale Tumore

1.1.10.1 Meningeom

Das Meningeom ist der häufigste mesenchymale Tumor im Gehirn und in der Hypophyse (Osamura et al., 2017).

Typischerweise sind Meningeome gutartige Tumore, die langsam wachsen und aus der arachnoidalen Membran entstehen (Zhu et al., 2019). In der Folge sind sie mit der Dura mater verbunden (Osamura et al., 2017). Lokalisiert sind hypophysäre Meningeome häufig am Tuberculum sellae oder lateral der Dura des Sinus cavernosus (Al-Mefty et al., 1985).

Mit 15-25% aller Neoplasien des Gehirns machen Meningeome den größten Anteil intrakranieller Tumore aus (Bondy and Ligon, 1996).

Die Prävalenz von Meningeomen steigt mit zunehmendem Alter und Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer (Huang and Castillo, 2005).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert Meningeome wie folgt:

Grad 1 = gutartig

Grad 2 = atypisch

Grad 3 = anaplastisch oder bösartig

Gutartige Meningeome haben keine atypischen Merkmale.

Atypische Meningeome weisen einen erhöhten Mitoseindex (mehr als drei Mitosen pro zehn Hochleistungsfelder (40 ×) auf und werden auch bei mehr als zwei der folgenden Merkmale diagnostiziert: kleine Zellen mit hohem Kern-zu-Zytoplasma-Verhältnis, prominente Nukleolen und ununterbrochenes blattförmiges Wachstum (Osamura et al., 2017).

Grad III- oder maligne Meningeome werden durch das Vorhandensein von mehr als 19 Mitosen pro 10 Hochleistungsfeldern klassifiziert. Anaplastische und atypische Meningeome sind selten und machen 4,7% bis 7,2% bzw. 1,0% bis 2,8% aller Meningeome aus (Campbell et al., 2009).

Obwohl sowohl Meningeome als auch Hypophysenadenome häufige intrakranielle Läsionen darstellen, ist deren koexistentes Vorliegen selten zu diagnostizieren (de Vries et al., 2019). Die Dunkelziffer könnte allerdings höher liegen, da diese Läsionen klinisch häufig inaktiv imponieren (Amirjamshidi et al., 2017).

Das Ziel unserer Studie wird es sein, die koexistenten Fälle aus dem Hypophysentumorregister zu selektieren und vorhandene pathogenetische Theorien zu überprüfen. Dabei soll auch ermittelt werden, ob bestimmte Adenomtypen häufiger neben einem Meningeom vorliegen.

1.1.11 Primäre Entzündungen

Entzündliche Erkrankungen der Hypophyse machen ungefähr 1% der klinisch manifesten hypophysären Raumforderungen aus und sind daher als seltene Läsionen anzusehen (Honegger, 2019).

Für unsere Studie sind zum einen jene primären Hypophysitiden von Interesse, welche syntop zu dem Adenom vorlagen. Sekundäre Begleitentzündungen, die unabhängig zu dem Adenom, also beispielsweise im Zuge von Rathke-Zysten oder Abszessen auftraten, wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen, da die ursächliche Läsion koexistent zu dem adenomatösen Tumor auftrat.

Klinisch verhalten sich primäre Entzündungen ähnlich wie hypophysäre Adenome, sodass die Diagnose einer Hypophysitis häufig nur in der Biopsie gestellt werden kann (Saeger et al., 2007a) .

Primäre Entzündungen lassen sich wie folgt einteilen:

- Lymphozytäre Entzündung

Die häufigste Form einer primären Hypophysitis ist die lymphozytäre Entzündung (Honegger, 2019). Erstmals wurde die lymphozytäre Hypophysitis 1962 von Goudie und Pinkerton beschrieben (Goudie and Pinkerton, 1962).

Bei der lymphozytären Hypophysitis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die in den meisten Fällen den Hypophysenvorderlappen betrifft (Honegger, 2019). 15 % der lymphozytären Hypophysitiden sind mit einer anderen Autoimmunerkrankung assoziiert. Außerdem sind häufiger Frauen und insbesondere während der Schwangerschaft bzw. der postpartalen Phase betroffen (Moskowitz et al., 2006). Bis 2005 wurden ungefähr 400 Fälle dieser Hypophysitis veröffentlicht (Caturegli et al., 2005). Histologisch liegen diffuse Infiltrate von Lymphozyten- und Plasmazellen vor (Honegger, 2019).

Die Koexistenz einer lymphozytären Hypophysitis und eines Adenoms wurde nur vereinzelt beschrieben. Dabei wird die Koexistenz als ein zufälliger Prozess angesehen (Moskowitz et al., 2006, McConnon et al., 1991, Cuthbertson et al., 2008).

- Granulomatöse Entzündung

Die granulomatöse Hypophysitis liegt dreimal weniger häufig vor als die lymphozytäre Entzündungsform (Saeger et al., 2007a)

Pathohistologisch wird wie bei der lymphozytären Entzündungsform eine autoimmune Genese vermutet (Honegger, 2019). Histologische Charakteristika sind hierbei Epitheloidzellgranulome und mehrkernige Riesenzellen neben diffusen lymphozytären Infiltraten. Die Diagnose einer idiopathischen granulomatösen Hypophysitis kann allerdings nur gestellt werden, wenn systemische granulomatöse Erkrankungen wie z.B. eine Sarkoidose oder Tuberkulose ausgeschlossen worden sind (Saeger, 2016b). Epidemiologisch sind ebenfalls vermehrt Frauen im durchschnittlichen Erkrankungsalter von 40 Jahren betroffen (Honegger, 2019).

Fälle, in denen die Koexistenz eines Adenoms mit einer granulomatösen Hypophysitis beschrieben wurde, existieren vereinzelt in der Literatur (Sivakoti et al., 2019, Saeger et al., 2007a, Holck and Laursen, 1983). Pathogenetisch wird die Koexistenz als zufällig

beschrieben, wobei auch die Theorie besteht, dass zum Beispiel die Ruptur einer Rathke-Zyste diese seltene Koexistenz erklären kann (Saeger et al., 2007a).

- Xanthomatöse Entzündung

Die xanthomatöse Entzündung wird von manchen Autoren als primäre (Honegger, 2019) und von manchen als sekundäre Hypophysitis charakterisiert (Saeger, 2016b). Pathogenetisch nimmt man an, dass die xanthomatöse Hypophysitis sich unter anderem aus adamantinösen Kraniopharyngeomen oder Rathke-Zysten entwickelt, wodurch die Zuordnung zu einer sekundären Hypophysitis sinnvoll erscheint (Fujio et al., 2019).

Für unsere Studie ist es von Bedeutung, dass eine xanthomatöse Entzündung unabhängig von einem Adenom besteht und somit als koexistente Läsion betrachtet werden kann.

Histologisch zeigen sich „fokal akzentuierte Infiltrate von schaumzelligen Histiozyten, Lymphozyten, die mehr dem T- als dem B-Zell-Typ angehören, wenige Plasmazellen, sowie Granulationsgewebe, Cholesterinkristalle und Zelldetritus“ (Saeger, 2016b).

Das Xanthogranulom stellt eine tumorartige Läsion dar, die schwer von der xanthomatösen Hypophysitis abzugrenzen ist (Saeger, 2016b). In diesen Fällen wird eine engere Beziehung zu Rathke-Zysten und Kraniopharyngeomen hergestellt, da sich häufig Plattenepithel nachweisen lässt (Fujio et al., 2019).

Fälle, in denen die Koexistenz einer xanthomatösen Entzündung mit einem Adenom beschrieben wurden, existieren nach unserem Kenntnisstand bisher nicht.

- Hypophysenabszesse

Hypophysenabszesse sind sehr seltene Erkrankungen der Hypophyse. In der Literatur finden sich Inzidenzen von 0,2-1,1% der operativ behandelten Hypophysenprozesse (Honegger, 2019).

Pathogenetisch können primäre Abszesse hämatogen (z.B. bei einer Sepsis) oder entlang anatomisch angrenzender Strukturen entstehen (Honegger, 2019).

Sekundäre Abszesse entstehen durch eine Immunreaktion bei vorliegenden Hypophysenläsionen wie zum Beispiel einer Rathke-Zyste, eines Kraniopharyngeoms oder eines Adenoms (Honegger, 2019).

Für unsere Studie sind die Fälle mit einem Hypophysenabszess neben einem Adenom relevant, sofern klar ersichtlich ist, dass der Abszess nicht aus dem Adenom entstanden ist. Somit werden die Fälle selektiert, bei denen der Abszess hämatogen fortgeleitet, per continuitatem oder aber durch eine vorbestehende Läsion (außer Adenomen) entstanden ist. Bisher wurden in der Literatur keine syntopen Abszesse neben Adenomen, sondern lediglich sekundär durch den Tumor entstandene Abszesse beschrieben (Safaee et al., 2016, Kuge et al., 2011, Hatiboglu et al., 2006).

Ziel wird es sein, primäre Entzündungen neben Adenomen aus dem Hypophysentumorregister zu selektieren und dabei epidemiologische Aspekte mit der Literatur zu vergleichen. Des Weiteren soll geklärt werden, ob sich primäre Entzündungen bei koexistenten Adenomen anders verhalten und ob ein gemeinsamer pathogenetischer Ursprung möglich ist.

1.2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist es, über multiple tumoröse Läsionen neben Adenomen in der Hypophyse zu berichten. Ein vergleichbar umfangreiches Kollektiv von Operations- und Sektionsfällen wurde diesbezüglich noch nicht untersucht. Im Weiteren sollen mögliche Hypothesen über die Herkunft und Pathogenese der Läsionen geprüft werden. Dabei werden die ermittelten Daten mit der vorhandenen Literatur verglichen und in Zusammenhang gesetzt.

Nachfolgend die Ziele der Studie in Stichpunkten:

- Epidemiologische Analyse von Doppelläsionen der Hypophyse
- Diskussion pathogenetischer Zusammenhänge zwischen den einzelnen Läsionen
- Literaturrecherche zu den koexistenten Läsionen

2 Material und Methoden

2.1 Hypophysentumorregister

Das Hypophysentumorregister der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (AG Hypophyse) enthält ca. 17.000 Fälle aus den Jahren von 1970 bis 2018. Offiziell gegründet wurde das Register im Jahr 1996 von der Hypophysenabteilung der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Der Hauptsitz ist im Institut für Neuropathologie der Universität Hamburg mit Herrn Prof. Dr. Wolfgang Saeger als Leiter des Registers. Zweiter Leiter des Registers ist Herr Prof. Dr. Rolf Buslei, sitzend im Institut für Pathologie der Sozialstiftung Bamberg.

Als Leiter und Experte hat Herr Prof. Dr. Saeger diese Fälle eigens untersucht und dokumentiert. Dabei entstammen die Operations- und Sektionsmaterialien aus der gesamten Bundesrepublik.

In all den Jahren waren die Haupteinsender des Hypophysentumorregisters die Neurochirurgischen Kliniken in Hamburg und Erlangen mit jeweils 35,1 % bzw. 33,6 % der Einsendungen, gefolgt von der Neurochirurgie der LMU München mit 6,8 % und der Neurochirurgie Minden mit 5,4 %.

2.2 Eingesetzte pathohistologische Methoden

Das entnommene Gewebematerial wurde zunächst in Formalin fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet.

Anschließend wurde die eingebettete Gewebeprobe mit HE und PAS gefärbt.

Um die Hypophysenhormone nachweisen zu können, wurden monoklonale (Prolaktin, TSH, FSH, LH, α -Untereinheit) oder polyklonale (STH, ACTH) Antikörper verwandt.

Zur Bestimmung der Proliferation wurde Ki-67 eingesetzt. In Fällen, in denen von einem aggressiven Wachstum ausgegangen wurde, wurde zudem die p53-Protein-Immunohistologie angewandt.

Seit 2017 kamen bei schwierigen Fällen Antikörper gegen die Transkriptionsfaktoren Pit-1, T-Pit und SF-1 zum Einsatz. Damit konnten auch die Klassifikationskriterien der neuen WHO-Richtlinie von 2017 erfüllt werden. Dies gilt insbesondere für Nullzelladenome.

Zur Abgrenzung von Sellatumoren, wie zum Beispiel Meningeomen, Chordomen oder auch Metastasen, war es gegebenenfalls notwendig, weitere Antikörper einzusetzen. In diesen Fällen konnte auf ein breites Antikörperspektrum aus den Laboratorien der Allgemeinpathologie zurückgegriffen werden.

Sektionsfälle wurden generell in HE- und PAS-Schnitten untersucht. Sektionsfälle liegen im Tumorregister dabei unselektiert vor. Das bedeutet, dass auch die Fälle in das Hypophysentumorregister aufgenommen werden, bei denen keine pathologischen hypophysären Befunde erkennbar waren. In diesen Fällen erfolgte die Aufbereitung nach dem gleichen Prinzip wie bei den operativ entnommenen Gewebeproben.

2.3 Auswertung

Über einen Nexuszugang zum Hypophysentumorregister wurde jeder Fall seit 1970 gesichtet und auf Doppelläsionen hin untersucht. Dabei sollte erkennbar sein, dass die Doppelläsionen unabhängig voneinander existieren. Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, ob eine Sektionshypophyse oder Operationsmaterial der Hypophyse vorlagen.

Die entsprechenden Patientendaten wurden anonymisiert in gruppierten Exceltabellen aufgelistet. Dadurch, dass die Daten vor 1990 sehr spärlich und noch nicht in ein EDV-geführtes System eingetragen wurden, konnte in diesen Jahren keine vergleichbare Datenanalyse stattfinden. Für die Studie wurden daher ausschließlich die Fälle von 1990 bis 2018 verwendet.

Bei weiteren Suchdurchläufen wurden die Befunde erneut selektiert und nach aktuellen klinischen und pathohistologischen Kriterien analysiert und diskutiert.

Insbesondere in den Fällen der Doppeladenome wurden mit Prof. Saeger EDV-Nachuntersuchungen durchgeführt. Bei Nullzelladenomen und onkozytären Adenomen wurde die Diagnose überarbeitet, sofern ein kleiner Teil an Hormonnachweis aus dem Befund hervorging, sodass wir der aktuellen WHO-Klassifikation von Nullzelladenomen entsprechen können. Die Transkriptionsfaktoren, die nach der WHO-Klassifikation von 2017 für Nullzelladenome erforderlich sind, konnten nur in den Fällen ab 2018 eingesetzt werden. Schlussendlich wurde das Hypophysentumorregister nochmal für die Jahrgänge von 1990-1995 detailliert erfasst. Dabei wurde in Tabellen eingetragen, wie viele Untersuchungsfälle insgesamt vorhanden sind und welche Läsion jeweils vorlag. Dadurch wurde es möglich, die Doppelläsionen in Bezug zum Gesamtkollektiv zu beurteilen. Diese Daten bestanden zuvor nur von den Jahrgängen 1996 bis 2018.

2.4 Einteilung Doppelläsionen

Die Einteilung der tumorösen Doppelläsionen wurde wie folgt vorgenommen:

- Doppeladenome

- Doppeladenome desselben Subtyps (Strikte Trennung der beiden Läsionen ist nur im Zuge einer Sektionshypophyse möglich)
- Doppeladenome mit demselben Transkriptionsfaktor und damit aus derselben Zelllinie
- Doppeladenome mit unterschiedlichen Transkriptionsfaktoren und damit aus unterschiedlichen Zelllinien
- Doppeladenome, bei denen der Transkriptionsfaktor nicht ermittelt werden konnte

Es ist von besonderer Bedeutung, dass vor der Diagnose eines Doppeladenoms sichergestellt wird, dass tatsächlich zwei Neoplasien vorliegen. Die Verwendung von Transkriptionsfaktoren zur Bestimmung der Zelllinie ist dabei ein wichtiges Werkzeug zur exakten Diagnosefindung (Jastania et al., 2005).

- Adenom + Gangliozytom

- Die Koexistenz zwischen einem Adenom und einem Gangliozytom unterscheidet sich zu den anderen multiplen Läsionen, da der Übergang von Gangliozytom und Adenom dabei nicht klar getrennt ist (Saeger et al., 1994). Diese Kombination wird auch als PANCH (pituitary adenoma neuronal choristoma) bezeichnet.

- Adenom + Hinterlappentumor

- Neurohypophysäre Tumore haben als gemeinsamen immunhistologischen Marker TTF-1 (Ganong, 2000). Daher werden diese Tumore auch als TTF-1-positive Spindelzelltumore bezeichnet. Folgende Hinterlappentumore wurden in Koexistenz zu Adenomen gefunden:
 - Pituizyom
 - Spindelzellonkozytom
 - Granularzelltumor

- Zum Nachweis, ob ein Hinterlappentumor vorliegt, wurden pathohistologisch die S100 Protein-Markierung (zum Nachweis von Pituizyten) und TTF-1 zur Markierung von Tumoren in der Neurohypophyse eingesetzt.
- Adenom + Metastase
 - Metastasen finden sich selten in der Hypophyse. Die Lokalisation der Metastase innerhalb der Sella ist dabei divers. In der Kombination mit Hypophysenadenomen wurde in der Literatur von Fällen berichtet, in denen Karzinome in das Adenom hinein metastasierten. (Hoellig et al., 2009, Molinatti et al., 1985)
 - Folglich war es für die Studie von besonderer Bedeutung, wo die Metastase lokalisiert war, welchen Ursprung sie hatte und welche klinischen Symptome dokumentiert wurden.
- Adenom + mesenchymale Tumore
 - Meningeome als mesenchymale Tumore wurden neben Adenomen diagnostiziert.
- Adenom + Zysten
 - Zysten wurden in Zysten der Rathke-Tasche und in weitere Zysten eingeteilt.
 - Als weitere Zysten wurden dabei große intermediäre Zysten, Arachnoidal-, Kolloid- und multiple kleinere Zysten eingeteilt.
Kleinere intermediäre Zysten wurden als physiologisch angesehen und nicht berücksichtigt.
- Adenom + primäre Entzündung
 - Aus dem Tumorregister wurden die Fälle selektiert, in denen eine primäre Entzündung neben einem Adenom koexistierte. Dabei war es von Bedeutung, dass das Adenom nicht verantwortlich für die koexistente Entzündung ist.

2.5 Erhobene Parameter

Für die weiteren Auswertungen wurden folgende Parameter erhoben:

- Sektionshypophyse oder Operationsmaterial
- Läsionstyp neben Adenom
- Adenomtyp
- Adenomgröße (Makro- /Mikroadenom)
- Zelllinie Adenom (T-Pit, PIT-1, SF-1)
- Patientenalter bei pathohistologischer Untersuchung (Exakt und in Altersgruppen)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Klinischer Befund
- Rezidiv (Ja, Nein)
- Proliferationsindex des Tumors (KI 67)
- Radiologische Größe
- Vorbehandlung und weitere Besonderheiten

Es wurden zunächst alle Daten erhoben. Wenn die Datenmenge einzelner Parameter zu gering ausfiel und daher eine Vergleichbarkeit nicht gegeben war, wurden Sie für die nachfolgende Statistik nicht berücksichtigt.

2.6 Statistische Berechnungen

Die statistischen Auswertungen und Fragestellungen wurden mit dem Programm SPSS Statistics 23 auf einem Computer mit dem Betriebssystem Windows 10 durchgeführt. Im Vorhinein wurden die aus der Datenbank gesammelten Daten so kodiert, dass das Statistikprogramm die geforderten Berechnungen sicher ausführen konnte. Die Kodierungen wurden sowohl in SPSS 23, als auch in einem separaten Dokument mit Microsoft Word notiert.

Für die Statistischen Berechnungen wurden mehrere Excel- und anschließend SPSS-Tabellen entsprechend der Einteilung der tumorösen Doppelläsionen angefertigt. Des Weiteren wurde auch eine Tabelle aller Doppelläsionen angefertigt.

Die Tabellen und Grafiken wurden teilweise mit SPSS direkt erstellt und in Microsoft Word weiterbearbeitet. Manche Grafiken wurden direkt mit Microsoft Word erstellt.

2.6.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden für die einzelnen Unterkategorien der tumorösen Doppelläsionen die jeweiligen Häufigkeiten bestimmt.

Dabei wurde mit SPSS 23 die Häufigkeit der Merkmale in den einzelnen Variablen ermittelt.

2.6.2 Häufigkeitsunterschiede

Zur Bestimmung der Häufigkeitsverteilung mit nur zwei Ausprägungen wird der Binominaltest angewendet, wobei geprüft wird, ob eine Normalverteilung oder eine signifikante Abweichung von dieser vorliegt (Weiß, 2013).

Die Nullhypothese war dabei, dass eine relative Häufigkeit von 50% der beiden Ausprägungen erwartet wurde. Das Signifikanzniveau α lag hierbei bei 0,05. Wenn der ermittelte p-Wert (Signifikanzwert) kleiner als 0,05 ist, wird von einer statistisch signifikanten Abweichung von der Normalverteilung ausgegangen.

Um zu prüfen, ob sich eine empirisch beobachtete Häufigkeitsverteilung von einer erwarteten Häufigkeit unterscheidet, wird der Chi² – Test angewendet. Die erwartete Verteilung kann zuvor festgelegt werden. Voraussetzungen für die Durchführbarkeit dieses Tests ist eine erwartete Häufigkeit in jeder Kategorie von mindestens eins und bei maximal 20% der Kategorien eine erwartete Häufigkeit von unter fünf.

Maximal 5% der erwarteten Häufigkeiten dürfen kleiner als 5% sein. In diesem Fall kann die Nullhypothese zu 95% angenommen werden und die beobachtete Verteilung weicht nicht von der erwarteten Verteilung ab (Weiß, 2013).

3 Ergebnisse

3.1.1 Tumoröse Doppelläsionen

In den Jahren von 1990 bis 2018 umfasst das Hypophysentumorregister 16.284 Fälle. Davon stammen 12.673 Fälle aus Operationsmaterial und 3611 Fälle aus Sektionsmaterial.

Tabelle 2: Fallzahlen im Tumorregister 1990 - 2018

	Anzahl [N]	Prozent [%]
Operationsfälle im Tumorregister	12.673	77,8
Sektionsfälle im Tumorregister	3.611	22,2
Gesamt	16.284	100
Anteil der Fälle mit einem Hypophysenadenom	11.398	70

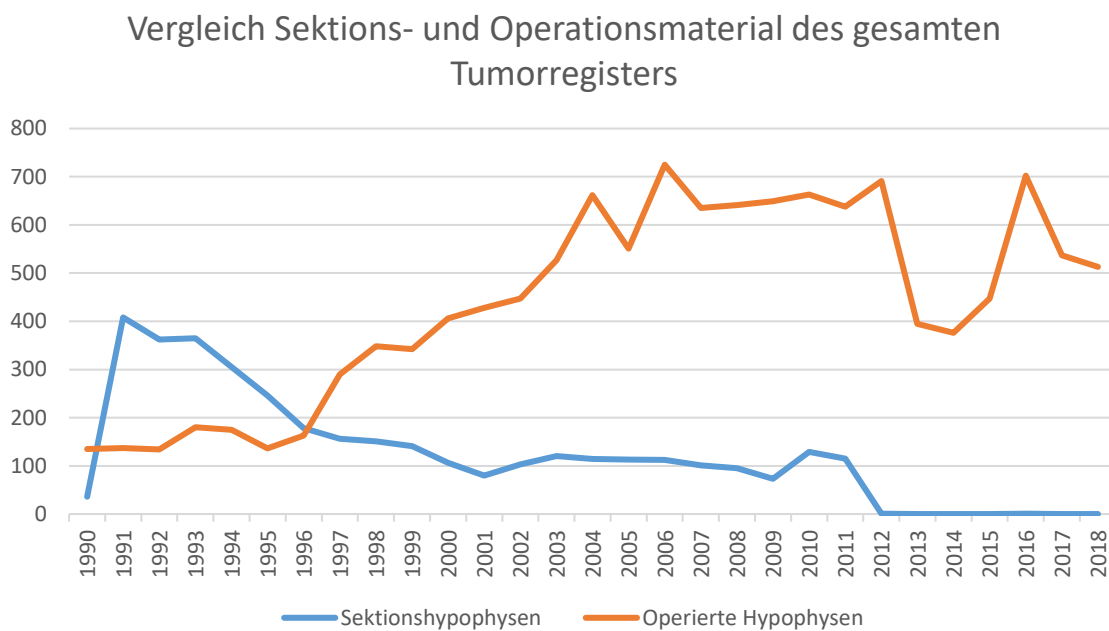


Abbildung 6: Vergleich Sektions- und Operationsmaterial des gesamten Tumorregisters

In den Jahren von 1991 bis 1995 wurden mehr Sektionshypophysen als operierte Hypophysen befundet. Von 1996 bis heute wurde mehr Operationsmaterial befundet.

Der Rückgang im Jahr 2013 ist durch die von 2013 an fehlende Unterstützung der Universität Erlangen am Hypophysentumorregister zu erklären.

Tabelle 3: Fallzahlen multiple tumoröse Läsionen 1990-2018

Fälle (Operations- und Sektionsmaterial)	Anzahl	Prozentual Doppelläsionen [%]	Prozentual Tumorregister [%]	Prozentual aller Adenome [%]
Doppeladenome	38	16,38	0,23	0,33
Dreifachadenome	2	0,86	0,01	0,02
Adenom und Gangliozytom (PANCH)	34	14,66	0,21	0,3
Adenom und Hinterlappentumor	5	2,16	0,03	0,04
Adenom und Metastase	12	5,17	0,07	0,11
Adenom und mesenchymale Tumore	6	2,59	0,04	0,05
Adenom und Zysten	121	52,16	0,74	1,06
Adenom und primäre Entzündung	14	6,02	0,09	0,12
Zusammen	232	100,00	1,50	2,04

Im deutschen Hypophysentumorregister wurden insgesamt 234 Fälle mit multiplen tumorösen Läsionen selektiert. Davon sind 38 Doppeladenome, zwei Dreifachadenome, 34 Adenome neben einem Gangliozytom, fünf Adenome neben neurohypophysären Tumoren, zwölf Adenome neben Metastasen, sechs Adenome neben mesenchymalen Tumoren, 121 Adenome neben Zysten und 14 Adenome neben einer primären Entzündung.

Fallzahlen multipler Läsionen 1990-2018

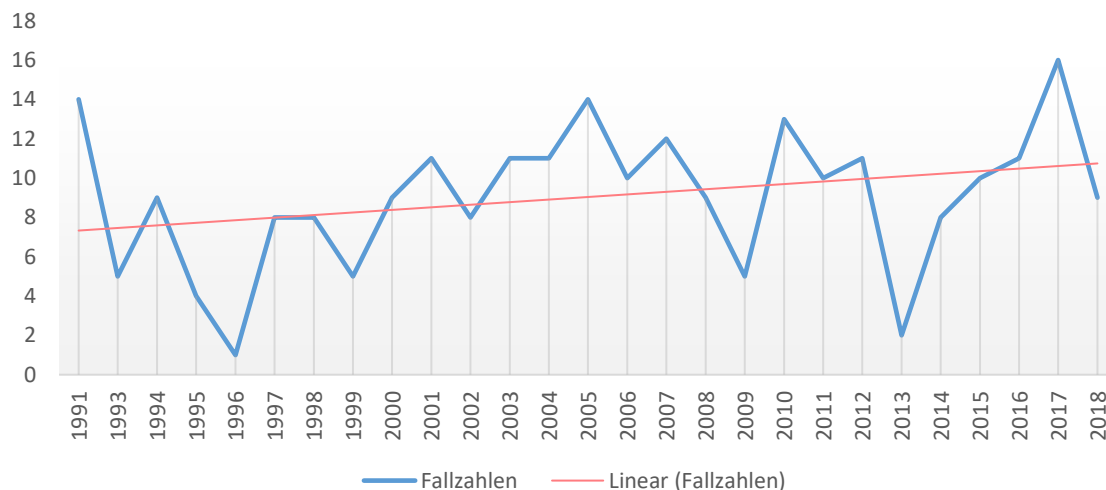


Abbildung 7: Fallzahlen multipler Läsionen von 1990-2018

Im Fallzahlenvergleich zeigt sich ein leichter Anstieg der absoluten Fallzahlen von 1990-2018.

Die Daten vor 1996 stammen ausschließlich aus den gesammelten Fällen von Herrn Prof. Saeger.

Tabelle 4: Operations- und Sektionsmaterial bei multiplen tumorösen Läsionen

	Anzahl [n]	Prozent [%]	Prozentualer Anteil am Sektions- / Operationsgut [%]
Sektionshypophyse	59	25,43	1,61
Operationsmaterial	173	74,57	1,13
Gesamt	232	100,0	

Die für die Studien relevanten Fälle stammen zu 25,43 % aus Sektionshypophysen und zu 74,57 % aus Operationsmaterial. Die Fälle der Doppelläsionen aus Sektionshypophysen machen 1,61 % des gesamten Sektionsgutes aus. 1,13 % der operierten Hypophysen gehen mit einer Doppelläsion einher.

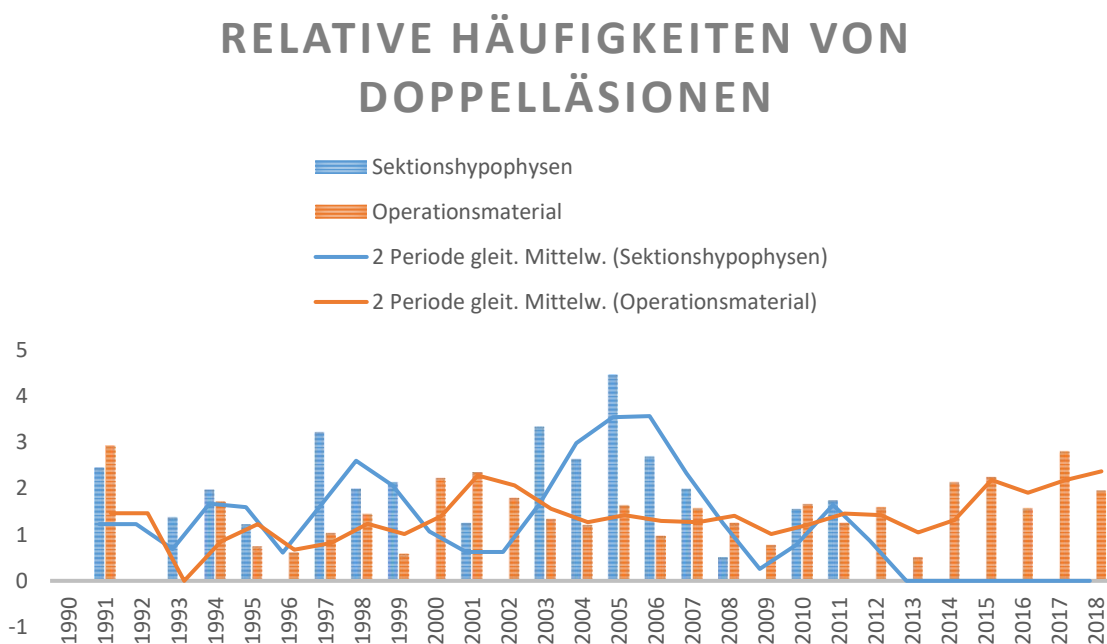


Abbildung 8: Vergleich des Befundungsmaterials mit dem Befundungsjahr

Die relative Anzahl der Sektionshypophysen in denen multiple Doppelläsionen gefunden wurden ist im Verlauf der Jahre abnehmend. Die Anzahl der multiplen tumorösen Läsionen im Operationsmaterial nimmt hingegen zu. Dies verhält sich äquivalent zum Verlauf der Häufigkeit von Sektionshypophysen im gesamten Tumorregister.

Tabelle 5: Doppelläsionen im Sektions- und Operationsmaterial

Fälle (Operations- und Sektionsmaterial)	Anzahl	Sektionsfälle ([%] aller Sektionsfälle)	Operationsfälle ([%] aller Operationsfälle)
Doppeladenome	38	21 (0,58)	17 (0,13)
Dreifachadenome	2	2 (0,06)	0 (0)
Adenom und Gangliozytom (PANCH)	34	0 (0)	34 (0,27)
Adenom und Hinterlappentumor	5	2 (0,06)	3 (0,02)
Adenom und Metastase	12	6 (0,17)	6 (0,05)
Adenom und mesenchymale Tumore	6	2 (0,06)	4 (0,03)
Adenom und Zysten	121	25 (0,69)	96 (0,76)
Adenom und primäre Entzündung	14	1 (0,03)	13 (0,1)
Zusammen	232	59 (1,61)	173 (1,13)

Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, fanden sich Doppeladenome quantitativ ähnlich häufig im Sektions- und Operationsmaterial. Der Anteil der Fälle am Sektionsmaterial ist allerdings vergleichsweise höher (0,58% zu 0,13%). Die Fälle eines Adenoms und eines Gangliozytoms wurden alle im Operationsmaterial diagnostiziert.

Bezogen auf alle Doppelläsionen ist der prozentuale Anteil der Doppelläsionen am Sektionsgut (1,61%) etwas höher als am Operationsmaterial (1,13%).

Tabelle 6: Altersverteilung bei multiplen tumorösen Läsionen

	Patientenfälle	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Patientenalter [Jahre]	228	9	98	53,77	18,514

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation liegt im Durchschnitt bei 53,77 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,51 Jahren. Der jüngste Patient der Studie war 9 Jahre und der älteste Patient 98 Jahre alt.

Tabelle 7: Verteilung der Geschlechter mit Test auf Binominalverteilung

Geschlecht	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	102	,45	,50	,128
Weiblich	126	,55		
Gesamt	228	1,00		

Im Hypophysentumorregister sind 102 Männer und 126 Frauen von Doppelläsionen betroffen. Der Test auf Binominalverteilung zeigt keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Exakter Binominaltest, zweiseitig, $p = 0,128$, $n = 228$)

Bei 228 Fällen wurde eine Angabe zu Geschlecht und Alter gefunden. In vier Fällen fehlte eine dieser Angaben.

Tabelle 8: Erkrankungsabhängigkeit von Geschlecht und Alter

Alter [Jahre]		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	Weiblich	
0-19	Anzahl	1	4	5
	% innerhalb von Geschlecht	1,0	3,2	2,2
20-39	Anzahl	17	31	48
	% innerhalb von Geschlecht	16,7	24,6	21,0
40-59	Anzahl	30	43	73
	% innerhalb von Geschlecht	29,4	34,1	32,0
60-79	Anzahl	43	39	82
	% innerhalb von Geschlecht	42,1	31,0	36,0
>80	Anzahl	11	9	20
	% innerhalb von Geschlecht	10,8	7,1	8,8
	Gesamt	102	126	228
	% der Gesamtheit	44,7	55,3	100,0

Bei der Betrachtung von Altersgruppen, bei denen eine multiple tumoröse Läsion diagnostiziert wurde, fällt auf, dass die meisten Patienten mit 42,1% der Männer der Altersgruppe von 60 bis 79 Jahren zugeordnet werden. Bei Frauen ist auffällig, dass in der Altersgruppe 20 bis 39 Jahre eine im Vergleich zur männlichen Gruppe höhere (Differenz 7,9%) Erkrankungsrate vorliegt.

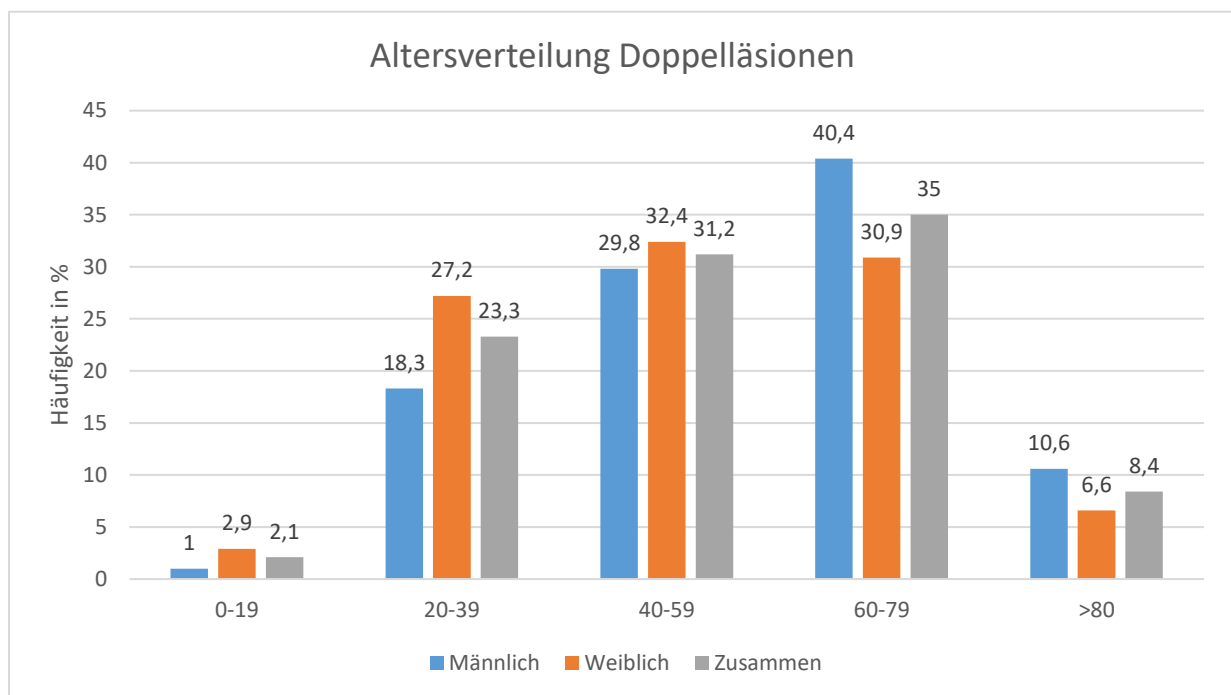


Abbildung 9: Altersverteilung von Doppelläsionen im Tumorregister

Tabelle 9: Altersvergleich abhängig vom Befundungsmaterial

	Mittelwert [Alter in Jahren]	Patientenfälle [N]	Standardabweichung
Sektionsmaterial	70,52	59	11,994
Operationsmaterial	48,31	173	16,937

Das Durchschnittsalter betrug 70,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,99 Jahren bei den Fällen der Sektionshypophysen.

Die Patienten der Operationsfälle waren im Durchschnitt 48,31 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 16,94 Jahren.

Tabelle 10: Adenomtypverteilung bei Männern und Frauen

<u>Adenomtyp</u> (Sektions- und Operationsmaterial)	<u>Geschlecht</u>		<u>Gesamt [%]</u>
	Männlich [%]	Weiblich [%]	
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	5,4	0,7	2,8
Gering granuliertes STH-Zelladenom	7,0	8,6	7,8
Dicht granuliertes STH/Prolaktin-Zelladenom	4,7	13,2	9,3
Gering granuliertes STH/Prolaktin-Zelladenom	3,1	2,6	2,8

<u>Adenomtyp</u> (Sektions- und Operationsmaterial)	<u>Geschlecht</u>		<u>Gesamt [%]</u>
	Männlich [%]	Weiblich [%]	
TSH-Zelladenom	0,8	2,0	1,4
Dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom	0,8	2,0	1,4
Gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom	22,5	23,0	22,8
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	1,6	10,0	6,0
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	3,9	5,3	4,6
FSH/LH-, FSH-, LH-Zelladenom	24,1	11,2	17,1
a-Untereinheit-Adenom	0,0	0,6	0,4
Plurihormonales Adenom	1,6	0,0	0,7
Nullzelladenom	24,0	20,4	22,1
Nicht klassifizierbares Adenom	0,8	0,7	0,8
<u>Gesamt [N]</u>	126	144	270
<u>Gesamt [%]</u>	100,0	100,0	100,0

Es lagen insgesamt 270 Adenome vor, bei denen eine Angabe zum Geschlecht des Patienten gemacht wurde. 144 dieser Adenome wurden bei Frauen und 126 wurden bei Männern diagnostiziert.

Folgende Adenomtypen wurden wesentlich häufiger bei Männern ermittelt:

- Dicht granuliertes STH-Zelladenom (♀ = 0,7% ; ♂ = 5,4%)
- FSH/LH-, FSH-, LH-Zelladenom (♀ = 11,2% ; ♂ = 24,1%)

Folgende Adenomtypen wurden wesentlich häufiger bei Frauen ermittelt:

- Dicht granuliertes STH/Prolaktin-Zelladenom (♀ = 13,2 % ; ♂ = 4,7 %)
- Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom (♀ = 10,0 % ; ♂ = 1,6%)

Tabelle 11: Verteilung von Adenomen in Doppelläsionen bei Frauen zwischen 20 und 39 Jahren

Adenom	Prozent [%]
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	2,7
Gering granuliertes STH-Zelladenom	8,1
Dicht granuliertes STH-/Prolaktinzelladenom	16,2
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	37,8
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	10,8
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	2,7
FSH/LH-, FSH-, LH-Zelladenom	5,4
Nullzelladenom	16,2
Gesamt	100,0

Bei Frauen im typischerweise gebärfähigen Alter wurden in 37,8 % der Fälle gering granulierte Prolaktinzelladenome in Doppelläsionen diagnostiziert. In 27,0 % lag ein somatotrophes Adenom vor und in 13,5 % ein ACTH-Zelladenom.

Klinische Angaben wurden in 91,9 % der Fälle dokumentiert, wobei in 29,4% eine Akromegalie, in weiteren 29,4 % eine Hyperprolaktinämie und in 11,8% ein M. Cushing vorlag. Weitere 23,5% waren klinisch unauffällig und in 5,9% lagen Kompressionssymptome vor.

Tabelle 12: Adenomtyphäufigkeiten bei Doppelläsionen und im gesamten Tumorregister

<u>Adenomtyp</u> (Sektions- und Operationsmaterial)	Häufigkeit Doppelläsionen [N]	Prozent d. Doppelläsionen [%]	Häufigkeit Tumorregister [N]	Prozent der Adenome [%]
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	8	2,9	991	8,96
Gering granuliertes STH-Zelladenom	22	8,0	656	5,76
Dicht granuliertes STH/Prolaktin- Zelladenom	25	9,1	423	3,71
Gering granuliertes STH/Prolaktin- Zelladenom	9	3,3	347	3,04
Dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom	3	1,1	31	0,27
Gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom	62	22,5	1016	8,91
TSH-Zelladenom	4	1,5	140	1,23
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	19	6,9	965	8,47
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	14	5,1	886	7,77
FSH/LH-, FSH-, LH- Zelladenom	46	16,7	3514	30,83
α - Untereinheit- Adenom	1	0,4	32	0,29
Nullzelladenom	58	21,1	1974	17,32
Plurihormonales Adenom	2	0,7	112	0,98
Nicht klassifizierbares Adenom	2	0,7	173	1,52
Gesamt	275	100,0	11260	99,06%

Die Adenomtypverteilung in Doppelläsionen ist in Tabelle 12 dargestellt.

Den größten Adenomanteil in Doppelläsionen machen gering granulierte Prolaktinzelladenome aus (22,5%). Im Vergleich zum Tumorregister (8,9%) kommen Prolaktinzelladenome in Doppelläsionen häufiger vor. Nullzelladenome machen 21,1 % in Doppelläsionen aus, wobei dieser Anteil nach der aktuellen WHO-Klassifikation geringer ausfallen würde.

Außerdem ist auffällig, dass gonadotrophe Adenome im Tumorregister mit 30,98% den größten Anteil ausmachen, in Doppelläsionen allerdings nur 16,7%. Nullzelladenome verhalten sich prozentual in Doppelläsionen (21,1%) ähnlich wie im Tumorregister (17,32%). ACTH-Zelladenome machen summiert 12 % der Adenome in Doppelläsionen aus. Im Tumorregister liegt dieser prozentuale Anteil bei 16,24%. STH-Zelladenome und gemischte STH-/Prolaktinzelladenome machen einen summierten Anteil von 23,3% der Adenome in Doppelläsionen und 21,47% im Tumorregister aus.

TSH-Zelladenome, α -Untereinheit-Adenome, plurihormonale Adenome und nicht klassifizierbare Adenome kommen in Doppelläsionen nur vereinzelt vor (zusammen 3,3%) und treten somit mit einer ähnlich niedrigen Wahrscheinlichkeit wie im Tumorregister auf (zusammen 4,02%).

Tabelle 13: Adenomgröße abhängig vom Untersuchungsmaterial

		Größe Adenom		Gesamt
		Mikroadenom (<1cm)	Makroadenom (>1cm)	
Patientenfälle [N]	Sektionshypophyse	56	0	56
	Operationsmaterial	4	6	10
Gesamt [N]		60	6	66
Prozent [%]		90,0	10,0	100

In 73,2 % der Fälle konnte keine Angabe zur Größe des Adenoms gemacht werden. In 26,8 % der Fälle wurde eine Angabe zur Adenomgröße angegeben.

Insgesamt konnte in 66 Fällen eine Angabe zur Adenomgröße gemacht werden. In zehn Fällen handelt es sich hierbei um Operationsmaterial und in 56 Fällen um Sektionsgut. In 60 Fällen lag ein Mikroadenom (Maximaldurchmesser kleiner als 1cm) und in sechs Fällen ein Makroadenom (Maximaldurchmesser größer als 1cm) vor.

Die Makroadenome (sechs Fälle, 9,4%) wurden in Kombination mit folgenden Adenomtypen diagnostiziert:

- Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom = ein Fall
- FSH/LH-Zelladenom = ein Fall
- α -Untereinheit-Adenom = ein Fall
- Nullzelladenom = drei Fälle

3.2 Doppeladenome

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister 38 Fälle mit Doppeladenomen beschrieben. Dabei stammen 21 dieser Fälle aus Sektionshypophysen und 17 aus Operationsmaterial.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 63,61 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,29 Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre und der älteste Patient 90 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von den 38 Patienten waren 25 männlich und zwölf weiblich. Bei einem Fall war das Geschlecht nicht bekannt.

Tabelle 14: Geschlechterverteilung bei Doppeladenomen

Geschlecht	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	25	,68	,50	,047
Weiblich	12	,32		
Gesamt	37	1,00		

Demnach sind signifikant mehr Männer als Frauen von Doppeladenomen betroffen.

(Exakter Binominaltest, zweiseitig: $P = 0,047$, $n = 37$)

Abbildung 10:
Geschlechterverteilung bei
Doppeladenomen

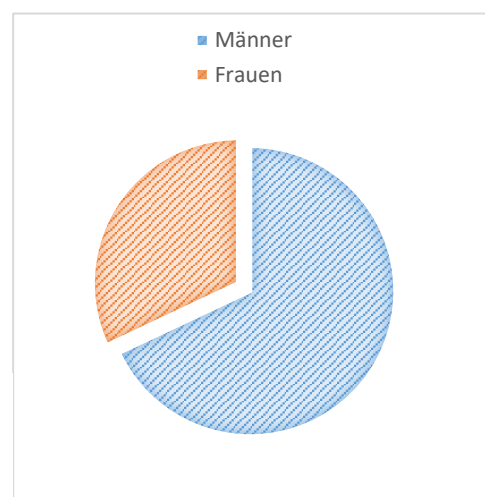


Tabelle 15: Adenomtypverteilung Doppeladenome im Vergleich zum Tumorregister

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Anzahl in Doppeladenomen	Anteil in Doppeladenomen [%]	Alle Adenome in Register 1990-2018	Anteilig an allen Adenomen [%]
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	4	5,26%	991	8,69
Gering granuliertes STH-Zelladenom	1	1,3%	656	5,76
Gemischtes STH/Prolaktin-Zelladenom	8	10,53%	770	6,75
Azidophiles Stammzelladenom	Keine Doppeladenome		11	0,1
Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom	Keine Doppeladenome		31	0,27
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	19	25,0%	1016	8,91
TSH-Zelladenom	1	1,3%	140	1,23
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	6	7,9	965	8,47
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	6	7,9	886	7,77
Crookezelladenom	Keine Doppeladenome		6	0,05
FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom	12	15,81	3514	30,83
α -Untereinheit-Adenom	Keine Doppeladenome		32	0,29
Nullzelladenom	18	23,7	1974	17,32
Plurihormonales Adenom	Keine Doppeladenome		112	0,98
Nicht klassifizierbares Adenom	1	1,3	173	1,52
Andere	Keine Doppeladenome		121	1,06
Gesamt	76	100,00	11.398	100,00

*Fälle mit Doppeladenomen sind doppelt (in beiden Adenomtypen) aufgelistet;

Operationsmaterial n= 17 Fälle, Sektionshypophysen n= 21 Fälle

Im Hypophysentumorregister wurden 76 Adenome selektiert, die mit einem weiteren Adenom koexistieren. Dies macht einen Anteil von 0,50 % vom gesamten Kollektiv aus.

Innerhalb der Doppeladenome machen gering granulierte prolaktinbildende Adenome den größten Anteil aus (25,0 %). Danach folgen Nullzelladenome (23,68 %), FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenome (17,11 %), gemischte STH/Prolaktinzelladenome (10,53 %), gering granulierte und dicht granulierte ACTH-Adenome (beide 7,9%), dicht granulierte STH-Adenome (5,26 %), TSH-Adenome (1,31 %) und nicht klassifizierbare Adenome (1,31 %). Zu folgenden Adenotypen wurden keine Fallzahlen ermittelt: Gering granuliertes STH-Adenom, azidophiles Stammzelladenom, dicht granuliertes prolaktinbildendes Adenom, Crookezelladenom, α -Untereinheitadenom und plurihormonales Adenom.

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden insgesamt 11.398 Adenome im Hypophysentumorregister diagnostiziert. Den größten Anteil dieser machen gonadotrophe Adenome mit 30,83% aus. Bei den Doppeladenomen machen gering granulierte Prolaktinzelladenome den größten Anteil mit 25,0% aus.

Tabelle 16: Adenomkombinationen bei Doppeladenomen

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Anzahl	Kombiniert mit
Dicht granuliertes STH- Zelladenom	<u>4</u>	
	1	Gering granuliertes Prolaktinzelladenom
	2	FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom
	1	Nullzelladenom
Gering granuliertes STH- Zelladenom	<u>1</u>	
	1	Gering granuliertes ACTH-Zelladenom
Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	<u>8</u>	
	1	Gering granuliertes Prolaktinzelladenom
	2	Gering granuliertes ACTH-Zelladenom
	3	FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom
	1	Nullzelladenom
	1	Nicht klassifizierbares Adenom

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Anzahl	Kombiniert mit
TSH-Zelladenom	<u>1</u>	
	1	Nullzelladenom
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	<u>19</u>	
	6	Gering granuliertes Prolaktinzelladenom
	1	Dicht granuliertes STH-Zelladenom
	1	Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom
	4	Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom
	3	FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom
	4	Nullzelladenom
Dicht granuliertes ACTH- Zelladenom	<u>6</u>	
	4	Gering granuliertes Prolaktinzelladenom
	1	FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom
	1	Nullzelladenom
Gering granuliertes ACTH- Zelladenom	<u>6</u>	
	1	Gering granuliertes STH-Zelladenom
	2	Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom
	2	FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom
	1	Nullzelladenom
FSH/LH-, FSH- oder LH- Adenom	<u>12</u>	
	2	Dicht granuliertes STH-Zelladenom
	3	Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom
	3	Gering granuliertes Prolaktinzelladenom
	1	Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom
	2	Gering granuliertes ACTH-Zelladenom
	1	Nullzelladenom
Nullzelladenom	<u>18</u>	
	1	Dicht granuliertes STH-Zelladenom
	4	Gering granuliertes Prolaktinzelladenom

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Anzahl	Kombiniert mit
	1	Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom
	1	TSH-Zelladenom
	2	Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom
	1	FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom
	8	Nullzelladenom
Nicht klassifizierbares Adenom	<u>1</u>	
	1	Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom

Die mit **gelb** markierten Felder kennzeichnen die Fälle, in denen der gleiche Transkriptionsfaktor für das jeweilige Adenom vorlag.

Bei Nullzelladenomen vor 2017 ist aufgrund der angewandten Methodik nicht sicher diagnostizierbar, ob derselbe oder unterschiedliche Transkriptionsfaktoren vorlagen bei der entsprechenden Adenomkombination.

Der hier angewandte Chi-Quadrat-Test nach Pearson unterstützt die Nullhypothese und besagt, dass kein Zusammenhang zwischen den Adenomkombinationen vorliegt (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,286$, $n = 76$).

Tabelle 17: Verteilung der Zelllinien bei Doppeladenomen

	Beobachtetes N	Erwartete Anzahl	Residuum
TPIT	12	19,0	-7,0
PIT1	33	19,0	14,0
SF1	12	19,0	-7,0
Nicht bestimmbar	19	19,0	,0
Gesamt	76		

Die Verteilung der Zelllinien weicht signifikant von der Normverteilung ab (Chi-Quadrat-Test, $P = 0,001$, $n = 76$).

Dabei ist die größte Abweichung im Bereich der PIT-1-Zelllinie zu beobachten.

Tabelle 18: Zelllinienkombinationen bei Doppeladenomen

Zelllinie 1. Adenom [N]	Zelllinie 2. Adenom [N]				Gesamt
	TPIT	PIT1	SF1	Nicht bestimmbar	
TPIT	0	7	3	2	12
PIT1	7	10	8	8	33
SF1	3	8	0	1	12
Nicht bestimmbar	2	8	1	8	19
Gesamt	12	33	12	19	76

Die Zelllinie der ersten und zweiten Adenomläsion wurden mit einer Kreuztabelle verglichen, um Überschneidungen zu visualisieren. Dabei war auffällig, dass zehn Adenome von insgesamt 76 mit derselben Zelllinie nebeneinander koexistierten. Bei 36 Adenomen sind die Zelllinien sicher unterschiedlich und bei weiteren 30 Adenomen ist die Zelllinie nicht sicher bestimmbar. Die nicht sicher bestimmbaren Fälle enthalten Nullzelladenome, bei denen ein Transkriptionsfaktor nicht bestimmt werden konnte.

Der hier angewandte Chi-Quadrat-Test nach Pearson unterstützt die Nullhypothese und besagt, dass kein Zusammenhang zwischen den Zelllinienkombinationen vorliegt (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,063$, $n = 76$).

Tabelle 19: Klinik bei Doppeladenomen

Klinik	Häufigkeit [N]	Prozent [%]	Gültige Prozente
Inaktive Adenome	14	36,8	42,4
Cushing	2	5,3	6,1
Hyperprolaktinämie	6	15,8	18,2
Akromegalie	9	23,7	27,3
erhöhter IGF 1-Spiegel	2	5,3	6,1
Gesamt	33	86,8	100,0
<i>Fehlende Angaben</i>	5	13,2	
Gesamt	38	100,0	

In den 38 ermittelten Fällen von Doppeladenomen konnten in 33 Fällen Angaben zur klinischen Diagnose gemacht werden. In 14 Fällen waren die Adenome klinisch inaktiv, in neun Fällen lag eine Akromegalie vor, in zwei Fällen lag ein erhöhter IGF-1-Spiegel vor, in sechs Fällen lag eine Hyperprolaktinämie vor und in zwei Fällen lag ein M. Cushing vor.

Frauen, bei denen ein Doppeladenom diagnostiziert wurde, hatten in 41,3% der Fälle klinische Anzeichen einer Akromegalie (inklusive erhöhter IGF-1-Spiegel). In 16,7% lag bei Frauen ein M. Cushing vor.

Bei Männern mit Doppeladenom lag in 24,0% eine Akromegalie vor (inklusive erhöhter IGF-1-Spiegel). In 36% der Fälle waren die Adenome inaktiv und in 20 % lag eine Hyperprolaktinämie vor.

Tabelle 20: Zelllinienkombinationen mit Klinik bei Doppeladenomen aus Operationsfällen

Zelllinienkombination	Klinische Diagnose [N]					Ges.
	inaktiv	Prolaktin ↑	M. Cushing	Akromegalie	IGF 1 ↑	
PIT-1 + PIT-1	0	0	0	1	0	1
PIT-1 + T-Pit	0	0	1	1	1	3
PIT-1 + SF-1	0	1	0	5	0	6
T-Pit + SF-1	1	0	1	0	0	2
PIT-1 + Nullzelladenom	1	0	0	2	1	4
Gesamt	2	1	2	9	2	16

Bei 16 aus 17 Operationsfällen waren Angaben zu klinischen Symptomen vorhanden. Dabei waren neun Fälle mit einer Akromegalie assoziiert und zwei weitere Fälle mit einem erhöhten IGF-1 Spiegel. Zwei Fälle gingen mit einem M. Cushing einher und ein Fall mit einem erhöhten Prolaktinspiegel. In zwei Fällen waren die Adenome klinisch inaktiv.

Auffällig ist, dass fünf der neun Akromegaliefälle bei der Kombination von einem PIT-1- und SF-1-positiven Adenom ermittelt wurden.

3.2.1 Dreifachadenome

Es konnten drei Fälle aus den Jahren 1991, 2003 und 2006 ermittelt werden, in denen drei Adenome nebeneinander koexistierten. In allen Fällen handelt es sich um Sektionshypophysen.

Tabelle 21: Dreifachadenome

Jahr	Geschlecht	Alter	1. Adenom	2. Adenom	3. Adenom
1991	♀	93	Nullzelladenom	Nullzelladenom	Nullzelladenom
2003	♀	81	Nullzelladenom	Nullzelladenom	TSH-Zelladenom
2006	♂	80	Nullzelladenom	LH-Zelladenom	LH-Zelladenom

Zwei der Fälle wurden bei Patientinnen diagnostiziert und einer bei einem männlichen Patienten. Zum Todeszeitpunkt waren die Patienten 93, 81 und 80 Jahre alt. Klinische Befunde gaben keinen Anhalt auf eine Adenomaktivität.

In den Fällen lag zum einen eine Koexistenz zwischen drei Nullzelladenomen vor, zum anderen eine Koexistenz zwischen zwei Nullzelladenomen und einem TSH-Adenom und im dritten Fall die Koexistenz von zwei LH-Zelladenomen und einem Nullzelladenom.

Bei allen neun Adenomen handelte es sich um Mikroadenome (Maximaldurchmesser kleiner als 1cm).

Zusammenfassend wurden in der Kategorie der Dreifachadenome in drei Fällen insgesamt neun Adenome gefunden. Sechs dieser Adenome waren vom selben Subtyp (Nullzelladenom), zwei der Adenome waren LH-Zelladenome und ein Adenom war ein TSH-Adenom.

Tabelle 22: Kombinationen von Adenomen in Doppel- und Dreifachadenomen

	Anzahl Adenome [N]	Anteil [%]	Patientenfälle [N]
Dreifachadenome desselben Subtyps	3	3,5	1
Dreifachadenom (2x derselbe Subtyp, 1x unterschiedlicher Subtyp)	6	7,0	2
Doppeladenome mit demselben Transkriptionsfaktor	10	11,8	5
Doppeladenome mit unterschiedlichem Transkriptionsfaktor	36	42,4	18
Doppeladenome mit nicht identifizierbarem Transkriptionsfaktor	30	35,3	15
Gesamt	85	100,00	41

Bei 11,8 % der insgesamt 85 Mehrfachadenomen handelt es sich um Kombinationen mit demselben Transkriptionsfaktor, bei 42,4 % handelt es sich um Adenomkombinationen mit unterschiedlichem Transkriptionsfaktor und bei 35,3 % liegt ein Nullzelladenom in der Adenomkombination vor, sodass durch die fehlende Transkriptionsfaktorbestimmung keine Aussage bezüglich der Zelllinie getroffen werden konnte.

3.3 Adenom und Gangliozytom (PANCH)

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister 34 Fälle mit einer Kombination aus einem Gangliozytom und einem Adenom diagnostiziert.

Dabei entstammen alle Fälle dem Operationsmaterial.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 43,24 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,50 Jahren. Der jüngste Patient war 10 und der älteste Patient 70 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von den 34 Patienten waren sieben männlich und 26 weiblich. Bei einem Fall war das Geschlecht nicht bekannt.

Im gesamten Hypophysentumorregister waren zwei Fälle, in denen ein Gangliozytom nicht neben einem Adenom koexistierte.

Tabelle 23: Geschlechterverteilung Adenom und Gangliozytom

Geschlecht		Häufigkeit [N]	Prozent [%]	Gültige Prozente [%]	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Gültig	Männlich	7	20,6	21,2	,001
	Weiblich	26	76,5	78,8	
	Gesamt	33	97,1	100,0	
Fehlend		1	2,9		
Gesamt		34	100,0		

Es sind signifikant mehr Frauen von PANCH-Fällen betroffen als Männer (Exakter Binominaltest, zweiseitig, $p = 0,001$, $n = 33$).

Tabelle 24: Verteilung der Transkriptionsfaktoren der Adenome bei PANCH-Fällen

Transkriptionsfaktor Adenom	Häufigkeit [%]	Prozentual [%]	Erwartete Anzahl [N]	Residuum
T-PIT	2	5,9	11,3	-9,3
PIT-1	31	91,2	11,3	19,7
Nicht bestimmbar	1	2,9	11,3	-10,3
Gesamt	34	100,0		

Von 34 diagnostizierten Fällen sind 31 Fälle PIT-1-positiv. Zwei Adenome entstammen der T-Pit-Zelllinie und bei einem Adenom ist die Zelllinie nicht bestimmbar, da es sich um ein Nullzelladenom handelt.

Der Anteil der Pit-1-positiven Adenome macht 91,2 % aus.

Die Verteilung der Zelllinien weicht signifikant von der Normverteilung ab (Fischers Exakten Test, $P = 0,000$, $n = 34$).

Dabei ist die größte Abweichung im Bereich der PIT-1-Zelllinie zu beobachten.

Tabelle 25: Kombinationen von Adenom- und Gangliozytomtyp

Adenomtyp (Operationsmaterial)	Gangliozytomtyp	Anzahl	Prozent [%]
Gering granuliertes STH-Zelladenom	GHRH	9	26,5
Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	GHRH	20	58,8
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	Nicht sicher bestimmbar	2	5,9
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	CRH	1	2,9
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	Nicht sicher bestimmbar	1	2,9%
Nullzelladenom	GHRH	1	2,9%
Zusammen		34	100%

In 58,8% der PANCH-Fälle lag ein gemischtes STH/Prolaktinzelladenom und in 26,5 % ein gering granuliertes STH-Zelladenom vor. Diese Adenomtypen waren jeweils kombiniert mit einem Gangliozytom, das GHRH gebildet hat. Dicht granulierte ACTH-Zelladenome wurden mit einem CRH-bildenden Gangliozytom und in einem nicht sicher bestimmbar Gangliozytom diagnostiziert. Zusammen machen sie einen Anteil von 5,9 % aus.

Bei der Kombination zweier gering granulierter Prolaktinzelladenome konnte der Gangliozytomtyp nicht sicher bestimmt werden. Das Nullzelladenom lag in Koexistenz zu einem GHRH-Gangliozytom vor.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass 88,2% der PANCH-Fälle mit einem GHRH-bildenden Gangliozytom einhergingen.

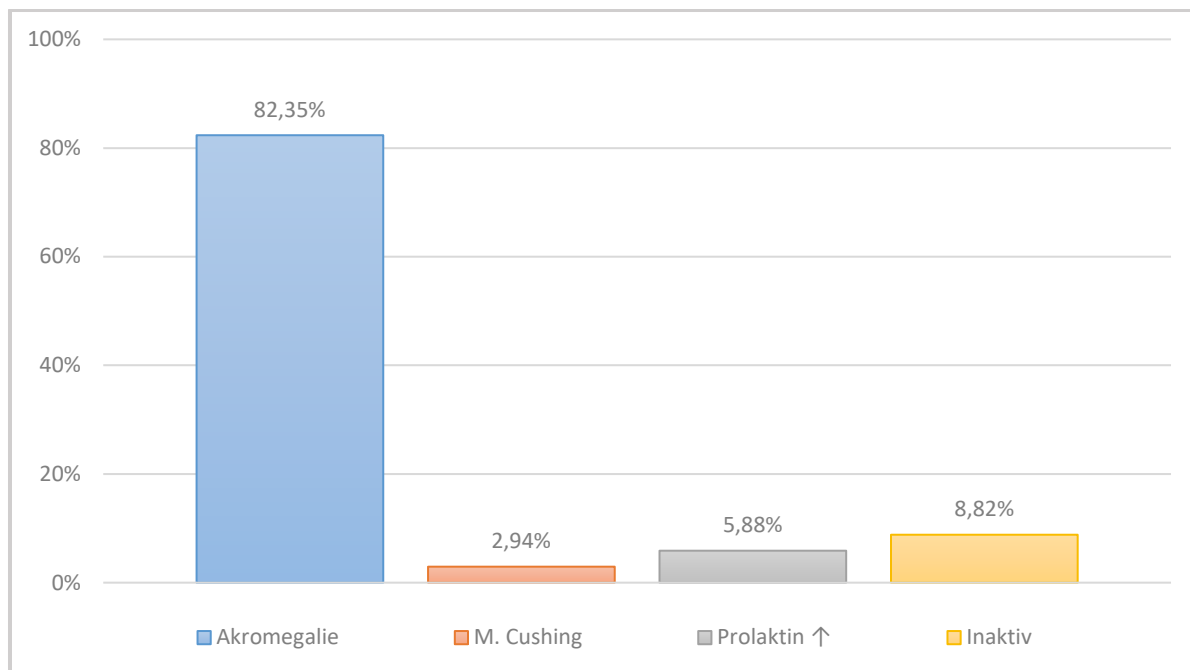


Abbildung 11: Verteilung der Klinikbefunde bei PANCH-Fällen

Bei den klinischen Befunden wurde in 82,35% der PANCH-Fälle eine Akromegalie diagnostiziert. In 2,94 % lag ein M. Cushing vor, in 5,88 % bestand eine Hyperprolaktinämie und in 8,82% war die Klinik unauffällig.

Die klinische Diagnose der Akromegalie wurde in 28 Fällen gestellt. In 18 dieser Fälle lag ein gemischtes STH/Prolaktinzelladenom vor, in neun Fällen ein STH-Zelladenom und in einem Fall ein Nullzelladenom.

Tabelle 26: Adenomtyp bei Akromegalie in PANCH-Fällen

<u>Adenomtyp</u>	<u>Klinikbefund Akromegalie</u>	
	Häufigkeit [N]	Prozent [%]
STH-Zelladenom	9	32,14
gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	18	64,29
Nullzelladenom	1	3,57
Gesamt	28	100

Tabelle 27: Klinische Befunde abhängig vom Gangliozytomtyp

Gangliozytom	Klinikbefund [N]				Gesamt [N]
	Akromegalie	M. Cushing	Prolaktin ↑	inaktiv	
Gangliozytom GHRH +	28	0	0	2	30
Gangliozytom CRH+	0	1	0	0	1
Gangliozytom	0	0	2	1	3
Gesamt	28	1	2	3	34

In 28 Akromegaliefälle sezernierte das Gangliozytom GHRH. Der M. Cushing war assoziiert mit einem Gangliozytom, das für CRH positiv war. In 2 Fällen der Hyperprolaktinämie und in einem klinisch inaktiven Fall konnte kein bestimmter Gangliozytomtyp festgestellt werden. Die Klinik war bei zwei Gangliozytomen, die GHRH sezernierten unauffällig.

3.4 Adenom und Hinterlappentumor

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister fünf Fälle mit einer Kombination aus einem Hinterlappentumor und einem Adenom diagnostiziert. Die Fälle wurden im Zeitraum von 2007 bis 2018 diagnostiziert. Die Kombination aus einem Hinterlappentumor und einem Adenom wurde 2007 erstmals beschrieben.

Es entstammen zwei Fälle aus Sektionshypophysen und drei Fälle aus Operationsmaterial. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 63,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,95 Jahren. Der jüngste Patient war 30 Jahre und der älteste Patient 76 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von fünf Patienten waren zwei männlich und drei weiblich.

Tabelle 28: Hinterlappentumore im Hypophysentumorregister

Diagnosen	Fälle von 1996-2018	% Nicht-Adenome (n=1953)	% aller Fälle (n=11631)	% in Doppel-läsionen (Fallzahl n)
Spindelzell-Onkozytom	12	0,61	0,10	8,33 (1)
Pituizyтом	20	1,02	0,17	10,0 (2)
Granularzelltumor	18	0,92	0,15	11,1% (2)
Gesamt [N]	50	2,56	0,42	10,0% (5)

Im Hypophysentumorregister wurden von 1996 bis 2018 zwölf Spindelzellonkozytome, 20 Pituizytome und 18 Granularzelltumore diagnostiziert. Vor 1996 wurden keine Hinterlappentumore ermittelt.

8,33 % der Spindelzellonkozytome, 10% der Pituitzytome und 11,1 % der Granularzelltumore gehen mit einem koexistenten Adenom einher. 10% aller Hinterlappentumore liegen in Koexistenz mit einem Adenom vor.

Tabelle 29: Kombination von Adenom und Hinterlappentumor

Adenomtyp	Granularzell-tumor	Pituizytom	Spindelzellonk ozytom	Gesamt [N]	Prozent [%]
Gering granuliertes STH-Zelladenom	1	0	0	1	20
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	1	1	0	2	40
Nullzelladenom	0	1	1	2	40
Gesamt [N]	2	2	1	5	100

Folgende Kombinationen wurden selektiert:

- Gering granuliertes STH-Zelladenom und ein Granularzelltumor
- Gering granuliertes Prolaktinzelladenom und ein Granularzelltumor
- Gering granuliertes Prolaktinzelladenom und ein Pituizytom
- Nullzelladenom und ein Pituizytom
- Nullzelladenom und ein Spindelzellonkozytom

Tabelle 30: Klinischen Befunde kombiniert mit Adenomtyp

<u>Adenom</u>	Klinikbefund [N]			Gesamt [N]
	Akromegalie	Hyperprolaktinämie	unauffällig	
Gering granuliertes STH-Zelladenom	1	0	0	1
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	0	2	0	2
Nullzelladenom	1	0	1	2
Gesamt [N]	2	2	1	5

Tabelle 31: Klinischen Befund kombiniert mit Hinterlappentumor

<u>Hinterlappentumor</u>	Klinikbefund [N]			Gesamt [N]
	Akromegalie	Hyperprolaktinämie	unauffällig	
Granularzelltumor	1	1	0	2
Pituizytom	0	1	1	2
Spindelzellonkozytom	1	0	0	1
Gesamt [N]	2	2	1	5

Klinisch wurde bei zwei Fällen eine Akromegalie und bei zwei Fällen eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert. Ein Fall war klinisch unauffällig.

Die Fälle der Akromegalie wurden bei der Kombination von einem gering granuliertem somatotrophen Adenom mit einem Granularzelltumor und bei der Kombination von einem Nullzelladenom mit einem Spindelzellonkozytom diagnostiziert.

3.5 Adenom und Metastase

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister zwölf Fälle mit einer Kombination aus einer Metastase und einem Adenom diagnostiziert.

Es stammen sechs Fälle aus Sektionshypophysen und sechs Fälle aus Operationsmaterial.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 70,25 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,59 Jahren. Der jüngste Patient war 60 Jahre und der älteste Patient 91 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von zwölf Patienten waren neun (75%) männlich und drei (25%) weiblich.

Das Durchschnittsalter im Operationsmaterial war mit 66,3 Jahren (Standardabweichung = 4,76) im Mittel niedriger als das Durchschnittsalter im Sektionsmaterial (74,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,15 Jahren).

Tabelle 32: Metastasen im Tumorregister

	Fälle von 1990 bis 2018	% Anteil d. Nicht- Adenome	% Anteil aller Fälle	In Doppelläsionen (Anteil aller Metastasen in %)
Metastase (ohne Metastase von Hypophysenkarzinomen)	112	2,29	0,69	12 (10,71)

Von 1990 bis 2018 wurden 112 Metastasen in der Hypophyse diagnostiziert. 10,71% dieser Fälle gingen mit einem koexistenten Adenom einher.

Tabelle 33: Geschlechterverteilung in Fällen von Adenom und Metastase

Geschlecht	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	9	,75	,50	,146
Weiblich	3	,25		
Gesamt	12	1,00		

Der Test auf Binominalverteilung zeigt, dass nicht signifikant mehr Männer als Frauen von der kombinierten Läsion einer Metastase und eines Adenoms betroffen sind (Exakter Binominaltest, zweiseitig, $p = 0,146$, $n = 12$).

Tabelle 34: Adenom- und Metastasentypen und -ursprung

Adenomtyp	Befundungsgut	Lokalisation	Metastasentyp	Ursprung
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	OP	Adenom	Adenokarzinom	Sinunasal
Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	Sek	Hinterlappen	Malignes Melanom	Haut
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	OP	Adenom	Undifferenziertes Adenom	Unbekannt
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	Sek	Kapsel	Kleinzelliges Karzinom	Lunge
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	OP	Adenom	Klarzelliges Karzinom	Niere
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	Sek	Kapsel	Szirrhöses Karzinom	Magen
FSH/LH-, FSH- oder LH-Zelladenom	OP	Adenom	Adenokarzinom	Prostata
FSH/LH-, FSH- oder LH-Zelladenom	Sek	Hinterlappen und Sinus Cavernosus	PE-Karzinom	Lunge
FSH/LH-, FSH- oder LH-Zelladenom	OP	Adenom	Klarzelliges Karzinom	Niere

Adenomtyp	Befundungsgut	Lokalisation	Metastasentyp	Ursprung
FSH/LH-, FSH- oder LH-Zelladenom	OP	Adenom	Adenokarzinom	Lunge
Nullzelladenom	Sek	Kapsel	Undifferenziertes Adenom	Lunge
Plurihormonales Adenom	Sek	Kapsel, Vorderlappen und im Adenom	Kleinzelliges Karzinom	Lunge

*Operationsmaterial n=6 Fälle, Sektionshypophysen n=6 Fälle

In fünf Fällen liegt der Ursprung der Metastase in einem Lungentumor, in zwei Fällen in einem Nierentumor und in jeweils einzelnen Fällen in einem malignen Melanom, einem Tumor der Prostata oder einem sinunasalen Tumor. In einem Fall ist der Ursprung nicht geklärt.

Die Verteilung der Metastasentypen zeigt drei Fälle mit einem Adenokarzinom, jeweils zwei Fälle mit einem kleinzelligen Karzinom, einem undifferenzierten Karzinom oder einem klarzelligen Karzinom.

Zudem lagen ein malignes Melanom und ein Plattenepithelkarzinom vor.

Tabelle 35: Metastasenursprung abhängig vom Geschlecht

Metastasenursprung	Geschlecht [N]		Gesamt [N]
	Männlich	Weiblich	
Lunge	3	2	5
Malignes Melanom	1	0	1
Prostata	1	0	1
Niere	2	0	2
Sinunasal	1	0	1
unbekannt	1	0	1
Magen	0	1	1
Gesamtanzahl [N]	9	3	12

Von den zwölf selektierten Fällen waren neun männliche Patienten und drei weibliche Patienten. Von den fünf Patienten mit einem Lungentumor waren drei männlich und zwei weiblich.

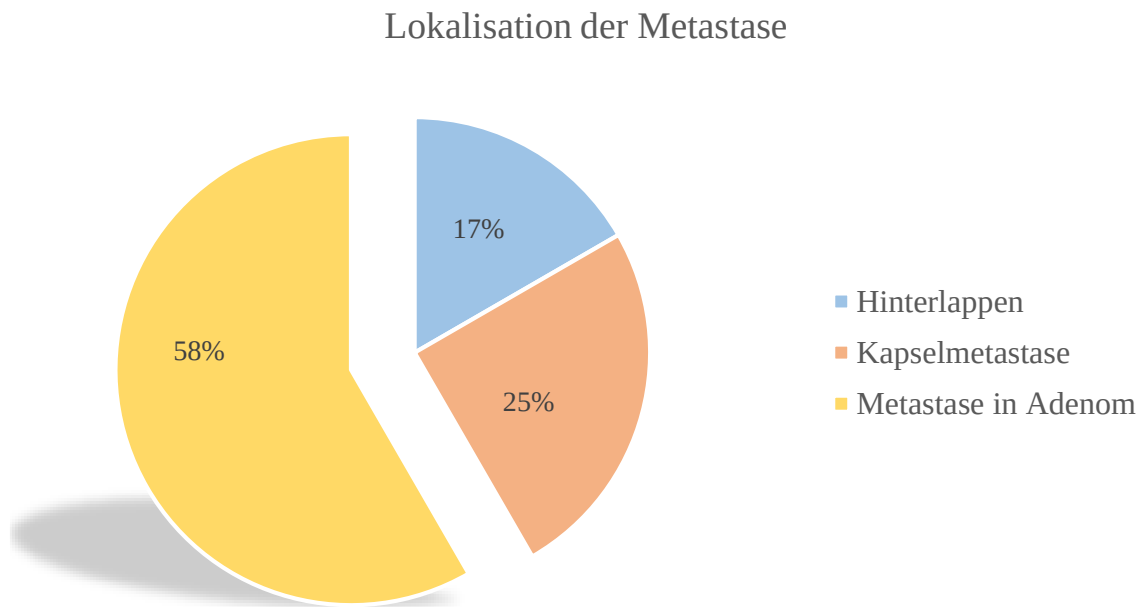


Abbildung 12: Lokalisation der Metastase bei koexistentem Adenom

Von den selektierten zwölf Fällen wurde die Metastase bei sieben Fällen in dem koexistenten Adenom gefunden. Der pathohistologische Übergang zwischen dem Adenom und der Metastase war hierbei fließend. Auffällig ist, dass in allen Operationsfällen die Metastase innerhalb des Adenoms vorlag.

Bei drei Fällen war die Metastase in der Kapsel und bei zwei Fällen im Hinterlappen lokalisiert.

In 58% der Fälle war die Metastase also im Adenom lokalisiert und in 42 % der Fälle außerhalb des Adenoms. Dieser prozentuale Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Exakter Binominaltest, zweiseitig, $p = 0,774$, $n = 12$).

Tabelle 36: Klinische Symptome abhängig vom Adenomtyp

Klinik	Häufigkeit [N]	Gültige Prozente [%]
inaktives Adenom	5	62,5
Hyperprolaktinämie	1	12,5
M. Cushing	1	12,5
Akromegalie	1	12,5
Gesamtzahl	8	100,0

Klinische Symptome ausgehend vom Adenom wurden in acht von elf Fällen dokumentiert. In 62,5 % dieser Fälle war das Adenom klinisch inaktiv und war höchstens für

Kompressionssymptome verantwortlich. In jeweils einem Fall lag eine Hyperprolaktinämie, ein M. Cushing oder eine Akromegalie vor.

Tabelle 37: Metastasenlokalisation im Vergleich mit der Zelllinie des Adenoms

<u>Lokalisation Metastase</u>		Zelllinie Adenom				Gesamt
		T-pit	PIT-1	SF1	nicht bestimmbar	
Hinterlappen	Anzahl	0	1	1	0	2
	% der Gesamtzahl	0,0%	8,3%	8,3%	0,0%	16,7%
Kapselmetastase	Anzahl	1	1	0	1	3
	% der Gesamtzahl	8,3%	8,3%	0,0%	8,3%	25,0%
Metastase in Adenom	Anzahl	1	3	3	0	7
	% der Gesamtzahl	8,3%	25,0%	25,0%	0,0%	58,3%
Gesamt	Anzahl	2	5	4	1	12
	% der Gesamtzahl	16,7%	41,7%	33,3%	8,3%	100,0%

In fünf Fällen lag ein Adenom mit dem Transkriptionsfaktor PIT-1 vor. Drei dieser Adenome hatten die Metastase im Adenom.

In vier Fällen lag ein Adenom mit dem Transkriptionsfaktor SF1 vor. Ebenfalls drei dieser Adenome hatten die Metastase im Adenom.

In einem Fall lag ein Adenom mit dem Transkriptionsfaktor T-Pit vor. Dieses Adenom hatte die Metastase im Adenom. Bei dem Nullzelladenom ließ sich der Transkriptionsfaktor nicht sicher bestimmen. Dieses war kombiniert mit einer Kapselmetastase.

3.6 Adenom und Zyste

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister 121 Fälle mit einer Kombination aus einer oder mehreren Zysten und einem Adenom diagnostiziert. Es entstammen 25 Fälle aus Sektionshypophysen und 96 Fälle aus Operationsmaterial.

Tabelle 38: Zysten im Tumorregister von 1990-2018

Diagnosen	Fallzahlen von 1990 bis 2018	% Nicht-Adenome	% aller Fälle	In Doppelläsionen (Anteil an Zystengruppe in %)
Rathke-Zyste	441	9,03	2,71	73 (16,55)
Kolloidzyste	66	1,35	0,41	5 (7,58)
Arachnoidalzyste	21	0,43	0,13	2 (9,52)
Epidermoidzyste	22	0,45	0,14	0
Ependymale Zyste	1	0,02	0,01	0
Pinealiszyste	2	0,04	0,01	0
Zyste, nicht klassifizierbar	30	0,61	0,18	11 (36,67)
Gesamt	583	11,93	3,59	91 (15,61)

Zysten machen 11,93 % der Nicht-Adenome im Hypophysentumorregister aus. Von den insgesamt 583 Fällen der Zysten liegen 15,61% mit einem koexistenten Adenom vor. Den größten Anteil der Zysten im Tumorregister, als auch der Zysten in Kombination mit einem Adenom machen Rathke-Zysten aus (441 Fälle total, 73 Fälle in Doppelläsionen). 16,55% aller Rathke-Zysten, 7,58% der Kolloidzysten, 9,52% der Arachnoidalzysten und 36,67 % der nicht klassifizierbaren Zysten gehen mit einem koexistenten Adenom einher.

Tabelle 39: Verteilung Sektions- und Operationsmaterial bei Adenomen und Zysten

	Häufigkeit [N]	Prozent [%]
Sektionshypophyse	25	20,7
Operationsmaterial	96	79,3
Gesamt	121	100,0

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 52,98 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,73 Jahren. Der jüngste Patient war 9 Jahre und der älteste Patient 89 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Tabelle 40: Altersverteilung Adenom und Zyste

	N	Minimum [Jahre]	Maximum [Jahre]	Mittelwert [Jahre]	Standardabweichung
Patientenalter	121	9	89	52,98	18,732

Von 121 Patienten waren 51 männlich und 68 weiblich. In zwei Fällen lag keine Angabe zum Geschlecht vor.

Tabelle 41: Geschlechterverteilung Adenom und Zyste

	Häufigkeit [N]	Prozente [%]
Männlich	51	42,9
Weiblich	68	57,1
Gesamtanzahl [N]	119	100,0

Von den 121 Kombinationen aus Adenom und Zyste sind 31 Zysten mit einem gering granuliertem Prolaktinzelladenom, 27 mit einem FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom, 25 mit einem Nullzelladenom, zwölf mit einem somatotrophen Adenom und 15 mit einem kortikotrophen Adenom kombiniert. Die restlichen 14 Kombinationen machen jeweils 0,8-4,1% von den Adenom-Zystenkombinationen aus.

Tabelle 42: Adenomtypenverteilung Adenom und Zyste

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Häufigkeit [N]	Prozent [%]
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	3	2,5
Gering granuliertes STH-Zelladenom	9	7,4
Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	5	4,1
Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom	2	1,7
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	31	25,6
TSH-Adenom	1	0,8
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	9	7,4
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	6	5,0
FSH/LH-, FSH oder LH-Zelladenom	27	22,4
α -Untereinheit-Adenom	1	0,8
Nullzelladenom	25	20,7
Plurihormonales Adenom	1	0,8
Nicht klassifizierbares Adenom	1	0,8
Gesamt	121	100,0

3.6.1 Adenom und Rathke Zyste

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister 73 Fälle mit einer Kombination aus einer Rathke-Zyste und einem Adenom diagnostiziert.

Es entstammen sechs Fälle aus Sektionshypophysen und 67 Fälle aus Operationsmaterial.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 50,92 Jahren mit einer Standardabweichung von 17,75 Jahren. Der jüngste Patient war 16 Jahre und der älteste Patient 84 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von 73 Patienten waren 31 männlich, 41 weiblich und bei einem Fall konnte keine Angabe zum Geschlecht ermittelt werden.

Tabelle 43: Adenomtyp und Rathke-Zysten

Adenomtyp (Sektions- und Operationsbefunde)	Rathke-Zyste Fallzahlen		Gesamt [N]	Prozent [%]
	Rathke-Zyste	Rathke-Zyste mit Begleitentz.		
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	1	1	2	2,7
Gering granuliertes STH-Zelladenom	6	0	6	8,2
Dicht granuliertes gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	3	0	3	4,1
Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom	2	0	2	2,7
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	14	2	16	21,9
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	4	0	4	5,5
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	2	2	4	5,5
FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom	20	1	21	28,8
Nullzelladenom	11	2	13	17,8
Plurihormonales Adenom	1	0	1	1,4
Nicht klassifizierbares Adenom	1	0	1	1,4
Gesamt	65	8	73	100

Bei der Kombination von einem Adenom und einer Rathke-Zyste bestanden 65 von 73 Fällen aus einer Kombination von Adenom und Rathke-Zyste und acht Fälle lagen mit einer zusätzlichen Begleitentzündung vor. In 28,8% der Fälle war die Rathke-Zyste mit einem gonadotropen, in 21,9% mit einem gering granuliertem laktotropen und in 17,8% der Fälle mit einem Nullzelladenom kombiniert. Die restlichen Fälle verteilen sich auf kleine Gruppen und mehrere Adenome.

Tabelle 44: Klinische Diagnose mit Rathke-Zyste

<u>Klinische Diagnose</u>	<u>Rathke-Zyste Fallzahlen</u>		Gesamtanzahl [N]	Prozent [%]
	Rathke-Zyste	Rathke-Zyste mit Begleitentz.		
Unauffällig	30	2	32	46,4
M. Cushing	5	0	5	7,2
Akromegalie	8	1	9	13,0
erhöhter IGF 1	1	0	1	1,4
Hyperprolaktinämie	10	2	12	17,4
Kompressionssymptome	5	0	5	7,2
Gonadotrope Insuffizienz	1	0	1	1,4
Hypophyseninsuffizienz	2	2	4	5,8
Gesamt	62	7	69	100

46,4% der Kombinationsfälle aus Adenom und Rathke-Zyste waren klinisch unauffällig. In 17,4 % der Fälle wurde eine Hyperprolaktinämie, in 13 % eine Akromegalie und in 7,2 % ein M. Cushing diagnostiziert.

Tabelle 45: Vergleich der klinischen Diagnose mit Transkriptionsfaktor des Adenoms

<u>Klinische Diagnose</u>	<u>Transkriptionsfaktor Adenom</u>				Gesamt- anzahl [N]	Prozent [%]
	PIT-1	T-PIT	SF1	Nicht bestimm bar		
Unauffällig	5	0	15	12	32	46,38
M. Cushing	1	4	0	0	5	7,25
Akromegalie	9	0	0	0	9	13,04
erhöhter IGF 1	1	0	0	0	1	1,45
Hyperprolaktinämie	11	0	1	0	12	17,38
Kompressionssymptome	1	0	3	1	5	7,25
Gonadotrope Insuffizienz	0	0	1	0	1	1,45
Hypophyseninsuffizienz	1	2	1	0	4	5,8
Gesamt	29	6	21	13	69	100,00

Bei 46,38% der Kombinationen aus einer Rathke-Zyste und einem Adenom war die klinische Diagnose unauffällig. In 17,38 % der Fälle lag eine Hyperprolaktinämie vor, wobei diese in elf Fällen bei einem PIT-1-positiven Adenom und in einem Fall bei einem SF-1-positiven Adenom diagnostiziert wurden. 13,04% der Fälle gehen mit der klinischen Diagnose einer Akromegalie einher. Alle dieser Fälle liegen in der Kombination mit einem PIT-1-positiven Adenom vor. Des Weiteren wurde in fünf Fällen ein M. Cushing diagnostiziert.

3.6.2 Adenom und tumorähnliche Läsionen der Hypophyse (Andere Zysten)

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister 48 Fälle mit einer Kombination aus einer Zyste (ohne Rathke-Zysten) und einem Adenom diagnostiziert.

Es entstammen 19 Fälle aus Sektionshypophysen und 29 Fälle aus Operationsmaterial.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 56,13 Jahren mit einer Standardabweichung von 19,92 Jahren. Der jüngste Patient war 9 Jahre und der älteste Patient 89 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von 48 Patienten waren 20 männlich, 27 weiblich und bei einem Fall konnte keine Angabe zum Geschlecht ermittelt werden.

Tabelle 46: Adenomtypkombination und Zysten

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Arachnoidal - zyste	Kolloid - zyste	Große inter- mediäre Zysten	Kleine multiple Zysten	Nicht klassifi- zierbare	Ges- amt [N]	[%]
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	0	0	0	0	1	1	2.1
Gering granuliertes STH-Zelladenom	0	1	1	0	1	3	6.3
Gemischtes STH/Prolaktinzell- adenom	0	0	2	0	0	2	4.2
Gering granuliertes Prolaktinzell- adenom	0	2	5	3	5	15	31.2

Adenomtyp (Operations- und Sektionsmaterial)	Arachnoidal - zyste	Kolloid - zyste	Große inter- mediäre Zysten	Kleine multiple Zysten	Nicht klassifi- zierbare	Ges- amt [N]	[%]
TSH-Zelladenom	0	0	1	0	0	1	2.1
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	1	2	1	0	1	5	10.3
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	0	0	2	0	0	2	4.2
FSH/LH-, FSH-, LH- Zelladenom	0	0	3	1	2	6	12.5
α -Untereinheit- Adenom	0	0	0	0	1	1	2.1
Nullzelladenom	1	0	11	0	0	12	25
Gesamt [N]	2	5	26	4	11	48	100
Prozent [%]	4.2	10.4	54.2	8.3	22.9	100	

*Operationsmaterial n = 29 Fälle, Sektionshypophysen n = 19 Fälle

54,2 % der Zysten waren große intermediäre Zysten. Weitere 22,9% waren nicht klassifizierbare Zysten. 10,4 % waren Kolloidzysten, 8,3 % kleinere multiple Zysten und weitere 4,2 % Arachnoidalzysten, die in Kombination mit einem Adenom vorlagen. Am häufigsten fand sich ein gering granuliertes Prolaktinzelladenom neben einer Zyste (31,2%).

Wie in Tabelle 47 dargestellt wurde in 44 Fällen eine Angabe zur klinischen Diagnose gemacht. 21 dieser Adenome gingen mit der PIT-1-Zelllinie, sieben mit der T-Pit-Zelllinie und sechs mit der SF-1-Zelllinie einher. In zehn Fällen war die Zelllinie nicht bestimmbar. Der größte Teil der selektierten Fälle war klinisch inaktiv (18 Fälle). In zwölf Fällen lag eine Hyperprolaktinämie, in sechs Fällen ein M. Cushing und in sechs Fällen eine Akromegalie vor.

In einem der sechs Cushingfälle entstammt das Adenom der PIT-1-Zelllinie.

Tabelle 47: Vergleich der Zelllinie des Adenoms mit der klinischen Diagnose

<u>Zelllinie</u> des <u>Adenom</u>	<u>Klinik</u>						Gesamt [N]
	Inaktiv	Hyper- Prolaktin- ämie	M. Cushing	Akro- megalie	Kompres- sions- symptome	Arterielle Hyper- tonie	
T-PIT	1	0	5	0	0	1	7
PIT-1	2	12	1	6	0	0	21
SF-1	6	0	0	0	0	0	6
nicht bestimm- bar	9	0	0	0	1	0	10
Gesamt	18	12	6	6	1	1	44

Tabelle 48: Vergleich der klinischen Diagnose mit der Zyste

<u>Klinische Diagnose</u>	<u>Zystenart</u>					Gesamt [N]
	Arachnoidal- zyste	Kolloid- zyste	Große Intermediäre Zysten	Kleine multiple Zysten	Nicht klassifi- zierbare	
symptomlos	0	0	14	1	3	18
Hyperprolaktinämie	0	2	4	3	3	12
M. Cushing	0	2	2	0	2	6
Akromegalie	0	1	3	0	2	6
Kompressionssymptome	0	0	1	0	0	1
Arterielle Hypertonie	1	0	0	0	0	1
Gesamt [N]	1	5	24	4	10	44

Bei der Betrachtung der klinischen Diagnose mit der vorliegenden Zyste machen die großen intermediären Zysten den größten Anteil (24 Fälle) aus. Dabei sind 14 Fälle inaktiv, vier Fälle gehen mit einer Hyperprolaktinämie einher, drei mit einer Akromegalie und zwei mit einem M. Cushing.

Von allen Zysten sind die meisten Fälle klinisch inaktiv (18 Fälle). Die Fälle, in denen eine Akromegalie oder ein M. Cushing diagnostiziert wurden, lassen sich mit dem koexistenten Adenom begründen (vgl. Tabelle 48).

3.7 Adenom und mesenchymale Tumore

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister sechs Fälle mit einer Kombination aus einem Meningeom und einem Adenom diagnostiziert.

Es entstammen zwei Fälle aus Sektionshypophysen und vier Fälle aus Operationsmaterial.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 52,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 22,99 Jahren. Der jüngste Patient war 19 Jahre und der älteste Patient 79 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Von sechs Patienten waren zwei männlich und vier weiblich.

Im Hypophysentumorregister machen Meningeome 0,91 % aller Fälle aus. 4,0 % aller diagnostizierten Meningeome gehen mit einem koexistenten Adenom einher.

Maligne Meningeome (0,01% aller Fälle) sind deutlich seltener als benigne Meningeome (0,91% aller Fälle).

Tabelle 49: Mesenchymale Tumore im Tumorregister von 1990-2018

Diagnosen	Fallzahlen von 1990 bis 2018	% Nicht-Adenome	% aller Fälle
Meningeom (WHO Grad 1)	148	3,03	0,91
Meningeom (WHO Grad 2/3)	2	0,04	0,01
		% der Meningeome	
Meningeom und Adenom	6	4,0	0,06

Tabelle 50: Kombination von Adenomtyp und Meningeom

Adenomtyp (Sektions- und Operationsbefunde)	Meningeom [N]	Prozentual [%]
Gemischtes STH-/Prolaktinzelladenom	1	14,3
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	1	14,3
FSH/LH-, FSH- oder LH-Adenom	1	14,3
α -Untereinheit-Adenom	1	14,3
Nullzelladenom	2	28,6
Gesamt	6	100

Alle Fälle bestanden aus einer Kombination eines Meningeoms und eines Adenoms. Andere mesenchymale Tumore neben einem Adenom wurden nicht dokumentiert.

Die Meningeome waren dabei alle Meningeome vom WHO-Grad 1.

Tabelle 51: Klinische Diagnosen bei Adenomen und mesenchymalen Tumoren

Klinischer Befund	Häufigkeit [N]	Prozent [%]
inaktiv	4	80,0
Kompressionssymptome	1	20,0
Gesamt	5	100,0

Die klinischen Befunde, bei denen Kombinationen von Meningeomen und Adenomen dokumentiert waren, waren in vier Fällen unauffällig und in einem Fall wurden Kompressionssymptome befundet. In einem Fall lagen keine weiteren Informationen zum klinischen Befund vor.

3.8 Adenom und tumorähnliche Läsion (primäre Entzündung)

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden im deutschen Hypophysentumorregister 14 Fälle mit einer Kombination aus einer primären Entzündung und einem Adenom diagnostiziert.

Es wurde ein Fall aus einer Sektionshypophyse und 13 Fälle aus Operationsmaterial diagnostiziert. Von 14 Patienten waren sechs männlich und sieben weiblich. In einem Fall lagen keine Angaben zum Geschlecht vor.

Tabelle 52: Geschlechterverteilung bei Adenom und primärer Entzündung

	Häufigkeit [N]	Prozent [%]
Männlich	6	46,2
Weiblich	7	53,8
Gesamt	13	100,0

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung lag bei 49,86 Jahren mit einer Standardabweichung von 20,91 Jahren. Der jüngste Patient war 23 Jahre und der älteste Patient 98 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung. Das Durchschnittsalter bei der Kombination eines Adenoms und einer primären Entzündung ist im Vergleich zu allen Doppelläsionen (53,77 Jahre) etwas niedriger.

Von den 14 Fällen waren neun Fälle mit einer lymphozytären Hypophysitis kombiniert. Bei drei Fällen lag eine granulomatöse Hypophysitis vor. In jeweils einem Fall lag die Kombination eines Abszesses oder eines Xanthogranuloms und einem Adenom vor. Klinisch waren sechs Fälle inaktiv, in drei Fällen lagen Kompressionssymptome vor und in einem Fall war das Adenom hormonell aktiv (TSH-Zelladenom). Die beiden diagnostizierten STH-Zelladenome gingen mit einer klinisch diagnostizierten Akromegalie einher.

Tabelle 53: Kombination von Adenomtyp und Entzündungsprozess

Adenomtyp (Sektions- und Operationsbefunde)	Lymphozytäre Hypophysitis	Granulomatöse Hypophysitis	Andere
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	0	0	1 (Xanthogranulom)
Gering granuliertes STH-Zelladenom	1	0	0
Gemischtes STH/Prolaktinzelladenom	0	0	0
Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom	0	0	0
Gering granuliertes Prolaktinzelladenom	2	1	1 (Abszess)
TSH-Zelladenom	1	0	0
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	0	0	0
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	0	2	0
Crookezelladenom	0	0	0
FSH/LH-, FSH- oder LH-Zelladenom	2	0	0
Nullzelladenom	3	0	0
Gesamt [N]	9	3	2

4 Diskussion

4.1 Bedeutung des Befundungsmaterials

Die Art des Befundungsmaterials ist von großer Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse.

Hierbei ist es entscheidend, ob eine komplette Hypophyse im Sinne einer Sektionshypophyse oder operativ entnommenes Gewebe untersucht wurde.

Insbesondere bei Doppeladenomen mit demselben Hormonnachweis lässt sich nur im Sektionsmaterial eine Aussage über die sichere Trennung der beiden Läsionen treffen. Bei Operationsmaterial ist diese Unterscheidung nicht möglich.

In anderen Doppelläsionen ist bei einer Sektionshypophyse die räumliche Zuordnung der koexistenten Läsionen gut möglich.

Das Sektionskollektiv (3611 Fälle) des Hypophysentumorregisters stellt ein international einmaliges Kollektiv dar, da das Sektionsmaterial unselektiert ist und damit einen gesellschaftlichen Querschnitt darstellt. Die Aussagekraft ist allerdings dahingehend eingeschränkt, dass der Anteil an älteren Patienten im Sektionsgut stärker ausgeprägt ist. In unserer Studie betrug das Durchschnittsalter 70,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,99 Jahren bei den Fällen der Sektionshypophysen.

Die Patienten der Operationsfälle waren im Durchschnitt 48,31 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 16,94 Jahren. Eine ähnliche Altersverteilung wird auch in vergleichbaren Sektionsstudien beobachtet (Ezzat et al., 2004).

4.2 Doppelläsionen

Doppelläsionen in der Hypophyse wurden in der Literatur häufig beschrieben. Allerdings bezogen sich vorhandene Studien bisher auf einzelne Untergruppen oder Fallberichte. Ein derart großes Kollektiv wie in unserer Studie wurde nach unserem Kenntnisstand noch nicht untersucht oder veröffentlicht.

Hypophysenadenome machen im Hypophysentumorregister 70 % aller Fälle aus. Ezzat et al. stellten 2004 einen ähnlichen Adenomanteil von 70% bis 80 % an Hypophysenläsionen heraus (Ezzat et al., 2004).

Koutourousiou et al. untersuchten 2010 aus einem Kollektiv von 548 operativ entfernten Hypophysenadenomen acht Doppelläsionen. Hierbei lag eine Inzidenz von 1,46% für eine Zweitläsion bei einem bestehenden Adenom vor (Koutourousiou et al., 2010).

Im Hypophysentumorregister liegen 232 Fälle (2,04% aller Adenome) mit einer Zweitläsion vor, wobei Sektions- und Operationsfälle gleichermaßen einbezogen wurden.

1,61 % der Sektionsfälle und 1,13% der Operationsfälle sind Doppelläsionen. Die höhere Inzidenz bei Sektionsfällen zeigt, dass im Operationsmaterial Doppelläsionen häufiger übersehen werden können. Die Differenz dieser Inzidenzen ist vermutlich noch höher, da es sich beim Sektionsgut des deutschen Hypophysentumorregisters um unselektierte Fälle handelt. Dementsprechend sind hierbei auch die Fälle mit einbezogen, in denen keine hypophysäre Läsion vorliegt.

Ezzat et al. stellten in ihrer Studie von 2004 eine Prävalenz von 10% bis 14,4 % für Hypophysenadenome im Sektionsmaterial heraus (Ezzat et al., 2004, Buurman and Saeger, 2006). Bezieht man diese Prävalenz auf die 3611 Sektionsfälle im Hypophysentumorregister, sind 361 bis 520 Adenomfälle zu erwarten. Da 59 Sektionsfälle mit einer Doppelläsion einhergingen, entspräche dies einer Prävalenz von 11,35 bis 16,34% dafür, dass eine koexistente Zweitläsion neben einem Adenom vorliegt. Diese Zahlen verdeutlichen die Bedeutung von Doppelläsionen im klinischen und pathohistologischen Alltag. Zum anderen kann zumindest in Frage gestellt werden, ob Doppelläsionen zufällig koexistente Neoplasien darstellen.

In der Studie von Koutourousiou et al. waren fünf Patienten weiblich und drei männlich (Koutourousiou et al., 2010). In unserer Studie waren 126 Fälle von weiblichen und 102 Fälle von männlichen Patienten. Dementsprechend lässt sich eine leichte nicht signifikante weibliche Prädominanz (55,3%) ausmachen.

Studien zufolge treten Hypophysenadenome zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf (Araujo-Castro et al., 2020, Aflorei and Korbonits, 2014). Adenome neben weiteren Läsionen treten in unserer Studie bei einem Durchschnittsalter von 53,77 Jahren auf, wobei bei Frauen die meisten Fälle zwischen 40 und 59 Jahren und bei Männern die meisten Fälle zwischen 60 und 79 Jahren auftreten. Der jüngste Patient in unserer Studie war neun Jahre und der älteste 98 Jahre alt. Diese große Spanne deckt sich mit einer Studie, die Inzidentalome, also zufällig diagnostizierte Adenome untersucht hat (Molitch, 2009).

Auffällig bei der Altersverteilung in unserer Studie ist, dass im typischerweise gebärfähigen Alter zwischen 20 und 39 Jahren signifikant mehr Frauen (2:1) an einer Doppelläsion

erkranken als Männer. Diese Beobachtung wird auch in epidemiologischen Studien zu hypophysären Adenomen gemacht (Araujo-Castro et al., 2020).

Weitere Studien bestätigen die Beobachtung, dass Frauen im gebärfähigen Alter häufiger von einem Hypophysenadenom betroffen sind (Annegers et al., 1978).

Untersuchungen zeigen außerdem, dass die Hypophyse bei Frauen größer als bei Männern ist. Ursächlich dafür können eine schwangerschaftsbedingte Hyperplasie und Hypertrophie der laktotrophen Zellen im Vorderlappen sein (Daghighi et al., 2019).

Eine Schwangerschaft ist zudem auch mit der Ausbildung von Prolaktinzelladenomen und eines Cushing-Syndroms assoziiert (Laway and Mir, 2013).

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem erhöhten ACTH- und Prolaktinspiegel und gleichzeitig zu einem Rückgang der FSH-, LH- und TSH-Sezernierung, bedingt durch die vermehrten Östrogene in der Plazenta (Daghighi et al., 2019, Laway and Mir, 2013, Grams et al., 2010).

In unserer Studie zeigten 29,4% der Frauen im Alter zwischen 20 und 39 Jahren klinische Zeichen eine Hyperprolaktinämie. Bei 11,8 % der Frauen wurde ein M. Cushing diagnostiziert. Weitere 29,4% zeigten klinische Anzeichen einer Akromegalie.

Bei der Adenomverteilung der Frauen im gebärfähigen Alter lagen zu 35,3% Prolaktinzelladenome, zu 29,3% somatotrophe Adenome und zu 13,7% ACTH-Zelladenome vor.

In Doppelläsionen bei Frauen mit Adenombeteiligung zeigt sich dementsprechend eine ähnliche Adenomverteilung wie bei Studien, die Hypophysenadenome bei Frauen im gebärfähigen Alter untersucht haben (Laway and Mir, 2013).

Hypophysäre Doppelläsionen bei Kindern und Jugendlichen (0-19 Jahre) sind sehr selten und machen dementsprechend nur 2,2% von unserem Kollektiv aus. Allerdings ist auch hier eine weibliche Prädominanz (4:1) zu beobachten. Studien über Hypophysenadenome bei Kindern geben eine weibliche Prädominanz von 1,8 zu 1 an (Chen et al., 2019).

Alle Adenome aus Sektionshypophysen, die in unserer Studie in Doppelläsionen vorlagen waren Mikroadenome (<1cm). In der Literatur treten zumindest Doppeladenome hauptsächlich als Mikroadenome auf (Osamura et al., 2017).

Im operativ entnommenen Material unserer Studie konnte in zehn Fällen eine Angabe zur Adenomgröße gemacht werden. 60% dieser Fälle sind mit Makroadenomen assoziiert.

Bei der Adenomverteilung in Doppelläsionen machen gering granulierte Prolaktinzelladenome 22,5% aller Adenome aus und sind damit das häufigste Adenom in unserer Studie. Auffällig ist hierbei, dass Prolaktinzelladenome im gesamten Tumorregister 8,91% der Adenome ausmachen und damit einen bedeutend geringeren Anteil. 6,03% der Prolaktinzelladenome im Hypophysentumorregister liegen demnach mit einer Zweitläsion vor.

Die Tatsache, dass Prolaktinzelladenome prozentual häufiger neben Zweitläsionen diagnostiziert werden, unterstützt die pathogenetische Theorie, dass eine Erstläsion über Druckatrophie auf den Hypophysenvorderlappen die Prolaktinzellbildung und darüber die Adenomentstehung stimuliert (Melmed, 2003).

Eine wahrscheinlichere Erklärung ist allerdings, dass Prolaktinzelladenome in der Literatur den größten Anteil an Adenomen in Sektionsstudien ausmachen (Osamura et al., 2017). Das gering granulierte Prolaktinzelladenom macht hierbei einen deutlich größeren Anteil aus (Mete and Asa, 2012). Die Tatsache, dass Prolaktinzelladenome sowohl im Hypophysentumorregister, als auch in anderen chirurgischen Studien nicht den größten Anteil ausmachen ist darüber erklärbar, dass bei Prolaktinzelladenomen die medikamentöse Therapie das Mittel der Wahl darstellt (Osamura et al., 2017). Insbesondere das gering granulierte Prolaktinzelladenom reagiert sehr gut auf Dopaminagonisten (Mete and Asa, 2012).

Außerdem treten Prolaktinzelladenome häufiger bei Frauen und in einem mittleren Alter zwischen 21 und 40 Jahren auf (Osamura et al., 2017). Eine ähnliche epidemiologische Verteilung ist in unserer Studie erkennbar.

Der mit dem Tumorregister vergleichbar höhere Anteil von Prolaktinzelladenomen könnte ein Hinweis darauf sein, dass die medikamentöse Therapie bei Doppelläsionen mit Prolaktinzelladenomen weniger erfolgreich ist. Die Resistenz gegenüber Dopaminagonisten wurde bereits in der Literatur beschrieben. Die Ursache hierfür ist allerdings nicht bekannt (Hamilton et al., 2005, Brue et al., 1992).

Die chirurgische Intervention ist indiziert, wenn die klinischen Symptome einer Hyperprolaktinämie nicht verschwinden, der Tumor nicht kleiner wird oder neurologische Defizite auftreten (Wong et al., 2015). Bisher wurde noch nicht darüber berichtet, dass Doppelläsionen für die medikamentöse Resistenz verantwortlich sein könnten. Eine explizite Studie, die dies überprüft, liegt nach unserem Kenntnisstand allerdings auch nicht vor.

Dadurch, dass Prolaktinzelladenome in unserer Studie häufig neben tumorösen Zweitläsionen festgestellt wurden, scheint es sinnvoll, bei Studien zur Dopaminagonisten-Resistenz ein Augenmerk auf Doppelläsionen zu legen.

Neben Prolaktinzelladenomen sind die zweithäufigste Adenomgruppe in unserer Studie die Nullzelladenome mit 21,1%. Dieser Umstand hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, dass erst nach der neuen Klassifikation der WHO von 2017 routinemäßig die Transkriptionsfaktoren eingesetzt wurden. Vor 2017 waren Nullzelladenome als hormonnegative Adenome definiert (Saeger et al., 2007b). Nach der neuen Definition der WHO hat ein Nullzelladenom keinen morphologischen, immunhistochemischen oder mikroskopischen Zusammenhang mit anderen hypophysären Zelltypen. Diese Klassifikation führt dazu, dass Nullzelladenome in aktuellen Studien weniger als 5% der klinisch inaktiven Adenome ausmachen (Nishioka et al., 2015).

Nachfolgend ist graphisch dargestellt, zu welchem Zeitpunkt die Nullzelladenome in Doppelläsionen diagnostiziert wurden.

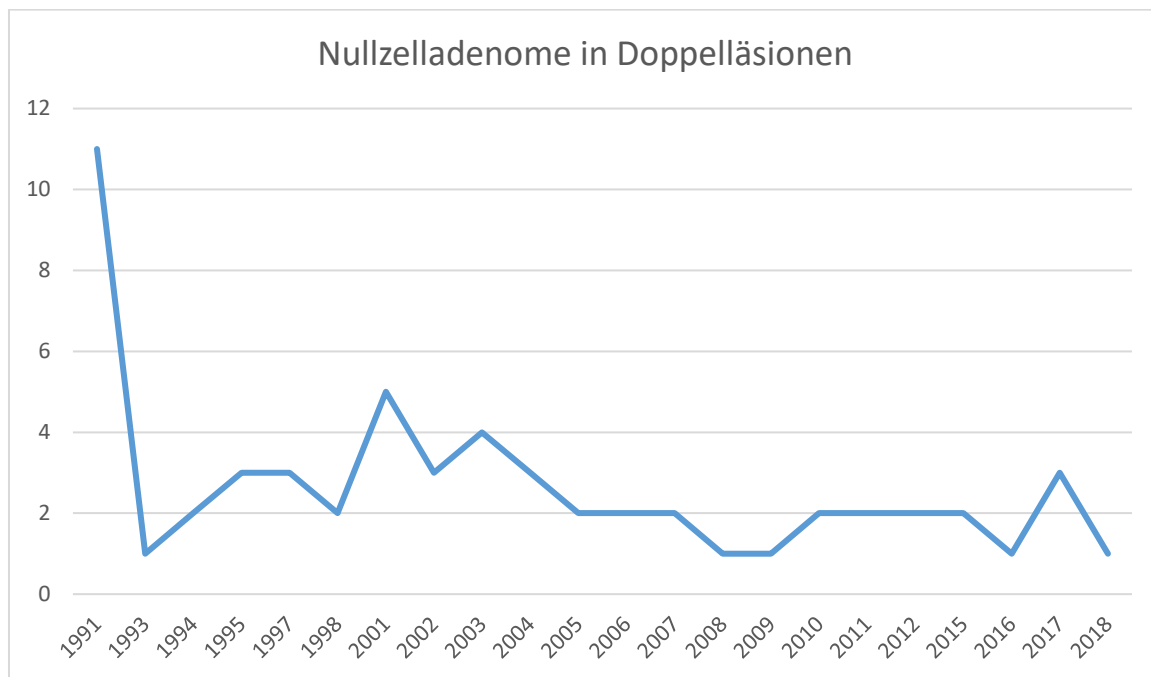


Abbildung 13: Diagnosen von Nullzelladenomen im Verlauf der Studie

Die Abbildung 13 zeigt, dass Nullzelladenome vor allem vor 2005 (63%) diagnostiziert wurden.

Die fortschreitende Entwicklung in der pathohistologischen Diagnostik ermöglicht gezieltere Diagnosen, führt aber auch dazu, dass die Daten und Diagnosen in unserer Studie kritisch betrachtet werden sollten, da ein großer Zeitraum abgedeckt wurde, in dem sich die Klassifikationen und Diagnostik gewandelt haben. Eine konsequente Nachuntersuchung und -klassifizierung würde unsere Studie wissenschaftlich weiter aufwerten. Dies war nicht möglich, da die Einsendungen aus ganz Deutschland kamen und insbesondere die älteren

Fälle, in denen die Nachuntersuchung von Bedeutung gewesen wäre, nur teilweise aufbewahrt wurden.

Gonadotrophe Adenome wurden in 16,7 % der Doppelläsionen diagnostiziert. Die Differenz zum Gesamtkollektiv (30,83 % aller Adenome) ist hierbei auffällig. Gonadotrophe Adenome machen den größten Anteil der klinisch inaktiven Adenome aus (Saeger et al., 2007b).

Inaktive Adenome fallen vor allem über ihr Wachstum und damit einhergehenden Kompressionssymptomen auf. Gonadotrophe Adenome imponieren daher häufig als Makroadenome (Osamura et al., 2017).

Durch die verbesserte Bildgebung wurden allerdings auch gonadotrophe Adenome häufiger diagnostiziert (Esteves et al., 2015). Ein weiterer Faktor für die prozentuale Zunahme ist, dass nach der neuen WHO-Klassifikation viele gonadotrophe Adenome früher als Nullzelladenome klassifiziert wurden, da zwar Hormone in geringer Menge nachgewiesen werden können, das Adenom allerdings endokrin inaktiv vorliegt.

Bei der Geschlechterverteilung ist auffällig, dass gonadotrophe Adenome bei Männern 24,1% der Adenome ausmachen und bei Frauen 11,2% aller Fälle. In der Literatur wird ebenfalls von einer männlichen Prädominanz bei gonadotropen Adenomen berichtet (Osamura et al., 2017).

In unserer Studie wurden gonadotrophe Adenome in 58,7% der Fälle neben einer Zyste diagnostiziert und in 26,09% lag ein Doppeladenom vor. Klinisch waren 81,9 % der gonadotropen Adenome in Doppelläsionen symptomlos. In 9,1 % lagen

Kompressionssymptome vor. In Einzelfällen wurden auch Hyperprolaktinämien, eine gonadotrophe Insuffizienz und eine vollständige Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert.

Das primär asymptomatische Verhalten gonadotropher Adenome deckt sich mit den Angaben in der Literatur (Osamura et al., 2017).

Gonadotrophe Adenome verhalten sich bezogen auf die Klinik in Doppelläsionen dementsprechend äquivalent zu solitären Adenomen.

10,9% der Adenome in unserem Kollektiv sind STH-Zelladenome. In epidemiologischen Studien machen somatotrophe Adenome 10-15% aller Adenome aus (Asa and Ezzat, 2009, Al-Dahmani et al., 2016). Dicht granulierte STH-Zelladenome kommen in Doppelläsionen zu 2,9% vor und liegen, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, seltener vor (8,96%). Gering granulierte STH-Zelladenome machen 8,0 % der Adenome in Doppelläsionen aus und liegen damit etwas häufiger als im gesamten Tumorregister vor (5,76%).

Bei den selektierten Fällen war auffällig, dass dicht granulierte STH-Zelladenome häufiger bei Frauen (87,5%) als bei Männern (12,5%) auftraten. In der Literatur wird eher von einer weiblichen Prädominanz bei gering granulierten STH-Zelladenomen berichtet (Yamada et al., 1993). Die Geschlechterverteilung bei gering granulierten STH-Zelladenomen ist in unserer Studie ausgeglichen.

Klinisch gehen STH-Zelladenome häufig mit einer Akromegalie einher. Laut der Klassifikation der WHO sind über 95% der Akromegaliefälle mit einem somatotrophen Adenom assoziiert (Osamura et al., 2017).

Im Hypophysentumorregister ist eine Akromegalie in 37,1 % mit einem dicht granulierten STH-Zelladenomen, in 27,4 % mit einem gemischt STH-/Prolaktin-Zelladenom und in 23,5% mit einem gering granulierten STH-Zelladenom assoziiert. Asa et al. beschrieben ebenfalls, dass dicht granulierte STH-Zelladenome am häufigsten mit einer Akromegalie einhergehen (Asa and Ezzat, 2009).

In unserer Studie der Doppelläsionen machen gering granulierte STH-Zelladenome mit 34,6% den größten Anteil der Akromegaliefälle aus. Insgesamt gehen in unserer Studie 79,7% aller somatotrophen Adenome mit einer Akromegalie einher. In weiteren 4,7% der Fälle wurde ein erhöhter IGF-1-Spiegel befundet. Erhöhte Serumwerte von IGF-1 bilden ebenfalls eine sichere Diagnose einer Akromegalie, auch wenn phänotypisch noch keine Symptome vorliegen müssen (Katznelson et al., 2014).

Die Adenomverteilung bei einer diagnostizierten Akromegalie stellte sich in unserer Studie wie folgt dar:

Tabelle 54: Adenomverteilung bei Akromegalie in Doppelläsionen

Adenomtyp	Fallzahlen [N]	Prozent [%]
Gering granuliertes STH-Zelladenom	19	34,55
Dicht granuliertes STH-Zelladenom	7	12,73
Gering granuliertes STH/Prolaktinzelladenom	6	10,91
Dicht granuliertes STH/Prolaktinzelladenom	19	34,55
Nullzelladenom	1	1,82
FSH/LH-Adenom	2	3,64
Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom	1	1,82
Gesamt	55	100,0

Eine Akromegalie lag also vereinzelt auch in den Fällen vor, in denen ein gonadotrophes, laktotrophes oder Nullzelladenom vorlag. Eine mögliche Erklärung für diese Fälle wäre eine unentdeckte Zweitläsion, die STH produziert, oder die klinische Diagnose einer Akromegalie wurde falsch gestellt.

Die Subklassifikation der STH-Zelladenome ist insbesondere für die Therapie mit Somatostatin-Analoga von Bedeutung. Während dicht granulierte STH-Zelladenome häufig stärkere klinische Symptome ausbilden, reagieren diese auch sensibler auf die medikamentöse Therapie (Asa et al., 2017). Das gering granulierte STH-Zelladenom und die gemischten STH-/Prolaktinzelladenome reagieren wiederum schlechter auf Somatostatin-Analoga. Des Weiteren sind gering granulierte STH-Zelladenome per se als aggressiv einzustufen (Asa et al., 2017).

Akromegaliefälle in Doppelläsionen lagen in unserer Studie wie folgt vor:

Tabelle 55: Verteilung von Akromegaliefällen in Doppelläsionen

Doppelläsion	Fälle [N]	Prozent der Akromegaliefälle [%]	Prozent aller Doppelläsionen [%]
Doppeladenome	9 (+ 2x IGF1)	16,36	3,88
PANCH	28	50,91	12,07
Metastasen	1	1,82	0,43
Hinterlappentumore	2	3,64	0,86
Zysten	6	10,91	2,59
Rathke-Zysten	9 (+ 1x IGF1)	16,36	3,88
Gesamt	55	100,0	23,71

23,7% aller Fälle mit Doppelläsionen gehen mit einer Akromegaliediagnose einher.

50,91% der Akromegaliefälle in Doppelläsionen treten im Zusammenhang mit einer PANCH-Läsion auf. Dass PANCH-Läsionen zu einer Akromegalie führen können, wurde schon mehrfach in der Literatur beschrieben, sodass dieser Anteil zu erwarten war (Asa et al., 2017, Asa et al., 1984b, Crowley et al., 2012, Kurosaki et al., 2002, Lee et al., 2017, Saeger et al., 1994).

Doppeladenome mit der Ausbildung einer Akromegalie machen 16,36% der Akromegaliefälle aus, wobei zwei Fälle mit einem erhöhten IGF1-Spiegel nicht berücksichtigt wurden. In

vielen Studien wurde von einer Akromegaliesymptomatik beim Vorliegen von Doppeladenomen berichtet, sodass diese Verteilung ebenfalls erwartbar war (Budan and Georgescu, 2016, Collazo-Gutierrez et al., 2019, Iacovazzo et al., 2013, Jastania et al., 2005, Kontogeorgos et al., 1992, Mete et al., 2018, Zielinski et al., 2019).

Der große Anteil der Zysten (27,27%) ist darüber erklärbar, dass Zysten neben Adenomen mit 121 die größte Gruppe ausmachen. In der Unterkategorie der Doppelläsionen mit Zystenbeteiligung gehen 12,39% der Fälle mit einer Akromegalie einher. Im Vergleich dazu liegt eine Akromegalie im Gesamtkollektiv der Doppelläsionen in 23,71% der Fälle vor.

Die Zahl der gemischten STH-Prolaktin-Zelladenome hat sich durch die neue WHO-Klassifikation vermindert, da nur noch solche Tumore als STH-Prolaktin-Zelladenome angesehen werden können, bei denen die Prolaktinzelldifferenzierung zusätzlich durch den immunhistologischen Nachweis des nukleären Östrogenrezeptors abgesichert wurde (Osamura et al., 2017). Die zuvor als STH-Prolaktinzelladenome klassifizierten Fälle, gelten fortan als STH-Zelladenome mit zusätzlicher Prolaktinexpression. So machen im Gesamtkollektiv „echte“ gemischtzellige STH-Prolaktinzelladenome im Jahre 2018 nur noch 16,5% der Tumoren bei Akromegalie aus. In den Jahren von 1996 bis 2017 lag dieser Anteil bei 30,8%.

Da diese Fälle im Hypophysentumorregister nicht nachklassifiziert wurden, gilt die zuvor bestimmte Klassifikation für unsere Fälle der STH-/Prolaktinzelladenome bis 2017. In Doppelläsionen machen STH-/Prolaktinzelladenome 12,4 % der Adenome aus. Dabei tritt das dicht granulierte STH-/Prolaktinzelladenom häufiger auf und macht 9,1% dieses Anteils aus. Auffällig ist, dass mehr Frauen (76%) als Männer (24%) an einem dicht granulierten STH-/Prolaktinzelladenom erkranken.

ACTH-Zelladenome machen 10,6 % der Adenome in Doppelläsionen aus, wobei 6,0% dicht granuliert und 4,6% gering granuliert sind. Im Hypophysentumorregister sind dicht granulierte ACTH-Zelladenome mit 8,5 % der Adenome ebenfalls etwas häufiger vorhanden als gering granulierte ACTH-Zelladenome mit 7,8%. Die WHO-Klassifikation von 2017 beschreibt ebenfalls eine leicht erhöhte Häufigkeit dicht granulierter ACTH-Zelladenome (Osamura et al., 2017).

Auffällig in unserer Studie ist, dass mit 76 % signifikant mehr Frauen von einem ACTH-Zelladenom betroffen sind als Männer. Insbesondere das dicht granulierte ACTH-Zelladenom

kommt in unserer Studie häufiger bei Frauen vor (92,9% der dicht granulierten ACTH-Zelladenome).

In der Literatur kommen ACTH-Zelladenome im Kindes- und Jugendalter häufiger bei Männern vor und im Erwachsenenalter häufiger bei Frauen (Dekkers et al., 2013, Magiakou and Chrousos, 2002). Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem ACTH-Zelladenom betrug in unserer Studie 50,0 Jahre (Standardabweichung 19,5 Jahre). In der Literatur wird ein Altersdurchschnitt bei ACTH-Zelladenomen von 30 bis 50 Jahren angegeben (Osamura et al., 2017).

Klinisch sind die meisten kortikotrophen Adenome aktiv. Lediglich 20% zeigen keine endokrinen Symptome (Osamura et al., 2017).

In unserer Studie sind 29,2% der ACTH-Zelladenome klinisch inaktiv. Insbesondere bei den inaktiven ACTH-Zelladenomen wurde ein aggressiveres Wachstum und eine höhere Rezidivrate nachgewiesen (Alahmadi et al., 2012).

In unserem Kollektiv gingen 50% der ACTH-Zelladenome mit einem M. Cushing einher. In 66,7% der Cushing-Patienten wurde dabei ein dicht granuliertes ACTH-Zelladenom und in 33,3 % ein gering granuliertes ACTH-Zelladenom diagnostiziert.

Alle Patienten, die klinische Anzeichen eines M. Cushing aufwiesen, waren weiblich.

In der Literatur wird ein Verhältnis von 3:1 für Frauen angegeben (Steffensen et al., 2010).

In unserer Studie liegt ein M. Cushing in 10,3% der Doppelläsionen vor. In zwei Cushing-Fällen wurde als Adenom ein Prolaktinzelladenom neben einer Zyste diagnostiziert. In der Literatur lässt sich lediglich ein Zusammenhang zwischen einer Prolaktinsekretion und einem M. Cushing feststellen, allerdings ohne, dass von einem Adenom berichtet wird (Caufriez et al., 1981).

Hypothetisch könnte man in diesen Fällen auch annehmen, dass ein potentielles, benachbartes ACTH-Adenom, welches für einen M. Cushing verantwortlich ist, oft so klein ist, dass es nicht vom Operateur gefunden wird oder bei Absaugvorgängen nicht erhalten bleibt.

Die folgende Tabelle zeigt die Hypophysenadenome bei einem diagnostizierten M. Cushing im Hypophysentumorregister:

Tabelle 56: Hypophysenadenome bei Morbus Cushing im Hypophysentumorregister

Adenomtyp beim M. Cushing	Fallzahlen von 1996 bis 2018 [N]	Prozentualer Anteil [%]
dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	841	57,17
gering granuliertes ACTH-Zelladenom	511	34,74
Crooke-Zelladenom	5	0,34
Plurihormonales Adenom	4	0,27
Adenom, nicht klassifizierbar	93	6,32
FSH-/LH-Zelladenom	7	0,48
Nullzelladenom	6	0,41
gering granuliertes Prolaktinzelladenom	3	0,20
Prolaktinzelladenom und ACTH-Zelladenom	1	0,07
Gesamt	1471	100,00

Im Gesamtkollektiv des Tumorregister gehen 12,5% der Adenome mit einem M. Cushing einher. Im selektierten Kollektiv der Doppelläsionen ist der Anteil mit 6,1% deutlich geringer. Wie im selektierten Kollektiv sind auch im gesamten Tumorregister vermehrt dicht granulierte ACTH-Zelladenome bei einem M. Cushing diagnostiziert worden.

Die hohe Anzahl der nicht klassifizierbaren Adenome lässt sich vermutlich damit erklären, dass durch die häufig sehr kleinen Adenome eine anschließende, verlässliche Klassifizierung nicht mehr möglich ist.

Bei den Fällen mit Adenomen, die ACTH nicht gebildet haben können (FSH/ LH-Zelladenome, Nullzelladenome, Prolaktinzelladenome), allerdings klinisch einen M. Cushing aufweisen, kann theoretisch ein zweites, nicht entdecktes Adenom vorhanden sein, welches zur Ausbildung der Symptomatik führt. Diese Überlegung kann auch den geringeren Anteil an Cushingfällen in Doppelläsionen erklären. Würde man die oben genannten Fälle, in denen kein ACTH von den Adenomen gebildet worden sein kann, als Doppelläsionen werten, würde ein M. Cushing in 13,1 % der Doppelläsionen auftreten und wäre damit vom prozentualen Anteil äquivalent zum Gesamtkollektiv.

4.3 Doppeladenome

Doppeladenome in der Hypophyse wurden erstmals von Kraus 1914 beschrieben (Kraus, 1914). Später wurden immer wieder Fälle von Doppel-, Dreifach-, oder sogar Zehnfachadenomen beschrieben (Costello, 1936).

Doppeladenome oder auch multiple Adenome sind mehr als zwei koexistente Adenome, die jedoch separate Prozesse voneinander darstellen (Kontogeorgos et al., 1992). Andere Autoren erweitern diese Definition und setzen voraus, dass die koexistenten Adenome morphologisch und immunhistologisch verschiedene Adenome in derselben Gewebeprobe darstellen. Somit wird eine klare Abtrennung zu plurihormonalen Adenomen gewährleistet, allerdings wären nach dieser Definition zwei räumlich getrennte Adenome mit demselben Hormonnachweis keine Doppeladenome (Koutourousiou et al., 2010, Mete, 2018).

Die unterschiedliche Einteilung hat zur Folge, dass in der Literatur unterschiedliche Angaben zur Inzidenz von Doppeladenomen gefunden werden (Ogando-Rivas et al., 2017).

Die WHO stellte 2017 folgende Definition für Doppeladenome auf:

„Double adenomas are composed of two separate tumours with two different cell types in the same gland. More than two tumours can also coexist (multiple adenomas)“ (Osamura et al., 2017).

Wie bereits im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben haben wir Doppeladenome wie folgt kategorisiert:

- Doppeladenome desselben Subtyps (Strikte Trennung der beiden Läsionen ist nur über Sektionshypophysen möglich)
- Doppeladenome mit demselben Transkriptionsfaktor und damit aus derselben Zelllinie
- Doppeladenome mit unterschiedlichen Transkriptionsfaktoren und damit aus unterschiedlichen Zelllinien
- Doppeladenome bei denen der Transkriptionsfaktor nicht ermittelt werden konnte

Diese Einteilung ist in unserer Studie gut anwendbar, weil ein großer Anteil in Sektionshypophysen diagnostiziert wurde und dadurch eine sichere räumliche Trennung der Läsionen vorlag. Insbesondere die Fälle, in denen die Doppeladenome vom selben Subtyp waren, stammen aus Sektionshypophysen, da sonst eine Diagnosesicherung nicht möglich wäre.

In vergleichbaren Studien wurde zur Diagnosesicherung die MRT-Diagnostik herangezogen. Nur, wenn im präoperativen MRT zwei getrennte Prozesse voneinander diagnostiziert wurden, konnte nach anschließender pathohistologischer Aufbereitung die sichere Diagnose eines Doppeladenoms gestellt werden (Ogando-Rivas et al., 2017).

Doppeladenome machen in unserem Kollektiv 15,6 der selektierten Doppelläsionen in der Hypophyse aus. Bezogen auf das Gesamtkollektiv des Hypophysentumorregisters liegen Doppeladenome mit einer Inzidenz von 0,23% vor, wobei Doppeladenome 0,66% aller diagnostizierten Adenome im Hypophysentumorregister ausmachen.

In einer vergleichbaren, aktuellen Studie wurde eine Inzidenz von Doppeladenomen mit ungefähr 1% angegeben (Mete et al., 2018). Diese Studie untersuchte ein geringeres Patientenkollektiv (1055 Adenomfälle), konnte allerdings sicherstellen, dass die Untersuchungen den Richtlinien der aktuellen WHO-Klassifikation von 2017 entsprachen (Mete and Lopes, 2017).

Die Anwendung von Transkriptionsfaktoren in der pathohistologischen Aufbereitung ist insbesondere bei Nullzelladenomen von besonderer Bedeutung, um eine Zelllinienaussage treffen zu können (Asa and Mete, 2014).

Auch Jastania et al. trafen schon 2005 folgende Aussage:

„Die am häufigsten angewandte Technik ist derzeit die immunhistochemische Färbung, um die sechs Hypophysenhormone zu lokalisieren. Die Anwendung dieser Technik kann Doppeladenome möglicherweise nicht identifizieren, wenn die Hormonimmunreaktivität in einer oder beiden Zellpopulationen schwach ist oder fehlt (Jastania et al., 2005).“

In unserem Kollektiv wurden 36,6% der Doppeladenome mit einem nicht identifizierbaren Transkriptionsfaktor bestimmt. In diesen Fällen lässt sich keine sichere Aussage dahingehend treffen, ob die koexistenten Adenome von unterschiedlichen oder derselben Zelllinie entstammen.

Der weitaus größte Anteil (43,9%) der Doppeladenome beschreibt Fälle von koexistenten Adenomen von unterschiedlichen Zelllinien. Adenome, die der gleichen Zelllinie entstammen, koexistierten in 12,2% der Fälle.

Bereits 1991 untersuchten Kontogeorgos et al. am nicht selektierten Sektionsgut die Prävalenz von Hypophysenerkrankungen. Dabei wurde ein hypophysäres Adenom in 10,4% aller Fälle diagnostiziert. Multiple Adenome wurden in 0,9% der Fälle beschrieben (Kontogeorgos et al., 1991).

In unserem Kollektiv der Doppeladenome verzeichnen wir eine Prävalenz von 0,58% im unselektierten Sektionsgut.

Im Jahr 1992 veröffentlichte Kontogeorgos et al. eine Studie in der Doppeladenome aus dem Operationsmaterial selektiert wurden. Dabei wurde eine Prävalenz von 0,34% für Doppeladenome ermittelt (Kontogeorgos et al., 1992).

In unserer Studie wurden aus 12.673 Operationsfällen 17 Doppeladenome diagnostiziert. Das entspricht einer Prävalenz von 0,13%.

In einer vergleichbaren Studie, in der rein operativ gewonnenes Material in der Diagnostik verwandt wurde, wurde eine ähnliche Prävalenz (0,18%) angegeben (Koutourousiou et al., 2010).

Sano et al. fanden allerdings aus 450 Operationsfällen sechs Doppeladenome und ermittelten damit eine Prävalenz von 1,33% im Operationsmaterial (Sano et al., 1999).

Betrachtet man in unserem Kollektiv für die Prävalenz ausschließlich die Jahre 2012-2018, so wurden 3664 Operationsfälle untersucht, in denen zwölf Doppeladenome festgestellt wurden. Das entspricht einer Prävalenz von 0,33%.

Die gestiegene Prävalenz von Doppeladenomen ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass zum einen die prädiagnostische Bildgebung, als auch die postoperative Aufbereitung (Elektronenmikroskopie und Transkriptionsfaktoren) verbessert wurden (Jastania et al., 2005).

Es wurde bereits festgestellt, dass mit der neueren 3.0 T MRT-Technik zuvor unentdeckte (im 1.5 T MRT) hypophysäre Mikroadenome entdeckt werden (Ogando-Rivas et al., 2017).

Zudem stellten Andrioli et al. 2010 heraus, dass durch die verbesserte Diagnostik 10 bis 20% weniger operative Misserfolge durch rezidivierende Mikroadenome vorlagen (Andrioli et al., 2010).

Dadurch kann mit einer höheren Sicherheit festgestellt werden, ob zwei autonome Prozesse koexistieren. Ogando-Rivas et al. legten in ihrer Literaturrecherche zu Doppeladenomen fest, dass im prädiagnostischen Bild bereits zwei autonome Prozesse erkennbar sein müssen, um eine Abgrenzung zu plurihormonalen Adenomen gewährleisten zu können (Ogando-Rivas et al., 2017).

In der postoperativen Aufbereitung führte vor allem das Elektronenmikroskop, aber auch die Anwendung von Transkriptionsfaktoren zu einer verbesserten Diagnostik (Jastania et al., 2005).

Der bei uns grundsätzlich niedrigere Anteil von Doppeladenomen im Operationsmaterial (0,13%) lässt sich vermutlich auf mehrere Ursachen zurückführen.

Zum einen sind Doppeladenome in den meisten unserer Fälle (42,4%) klinisch inaktiv, wodurch die Indikation zur Operation nicht zwingend gestellt wird. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass nur eines der beiden Adenome biologisch aktiv ist. In der Folge ist postoperativ ein inaktives Adenom verblieben, oder aber die klinischen Symptome verändern sich nicht, wenn lediglich das inaktive entfernt wurde. Entsprechende Fälle wurden bereits veröffentlicht (Kim et al., 2004).

Auch im Hypophysentumorregister wurde ein Fall selektiert, in dem initial ein gering granuliertes Prolaktinzelladenom diagnostiziert wurde. Klinisch bestanden die Symptome eines M. Cushing, welcher mit dem pathohistologischen Befund nicht kongruent war. Das ACTH-sezernierende Adenom wurde daraufhin in einer zweiten Operation entfernt.

Generell ist es im Operationsmaterial bedeutend schwieriger, zwei getrennte Prozesse zu ermitteln, insbesondere, wenn die Adenome den gleichen Hormonnachweis liefern (Kontogeorgos et al., 1992). In der Folge bleibt vermutlich ein nicht unbedeutender Anteil an zusätzlichen Hypophysenadenomen in operativen Entnahmen unbemerkt. (Koutourousiou et al., 2010).

Ogondo-Rivas et al. stellten 2017 in einer Literaturrecherche heraus, dass Frauen eine stärkere Prävalenz für Doppeladenome aufweisen (Ogondo-Rivas et al., 2017).

In unserer Studie wurden 25 Fälle bei Männern und zwölf Fälle bei Frauen diagnostiziert. Dementsprechend waren im Hypophysentumorregister signifikant mehr Männer als Frauen von Doppeladenomen betroffen.

Andere Arbeiten berichten von äquivalenten Geschlechterverhältnissen (Zielinski et al., 2019).

Doppeladenome liegen meistens als Mikroadenome vor (Kontogeorgos et al., 1991), wobei eine sichere Größenbestimmung entweder über das prädiagnostische MRT oder über eine Sektion möglich ist. So konnten Ogondo-Rivas et al. bei vielen Adenomen in ihrer

Literaturrecherche keine Angaben bezüglich der Adenomgröße machen (Ogando-Rivas et al., 2017).

In operativen Serien kann es zudem auch schwierig sein, ein weiteres Adenom neben einem Makroadenom zu identifizieren, da das Makroadenom häufig komprimierend wächst und damit einen zweiten Tumor maskieren könnte (Budán and Georgescu, 2016).

In unserer Studie ist auffällig, dass 100% der Doppeladenome in Sektionshypophysen Mikroadenome sind. In allen Operationsfällen wurde keine Angabe zur Adenomgröße gemacht. Es kann also angenommen werden, dass Doppeladenome als Mikroadenome existieren, im bioptischen Operationsmaterial eine Größenbestimmung aber nicht mehr möglich oder nur sehr schwierig ist.

Ratliff et al. ermittelten in ihrer Studie von vier operativen Fällen eine Durchschnittsgröße von 2 mm (Ratliff and Oldfield, 2000).

Vergleichbare Literatur von Doppeladenomen in Sektionshypophysen zeigt, dass auch hier 100% der Doppeladenome kleiner als 3mm und damit Mikroadenome waren (Kontogeorgos et al., 1991).

In der Vergangenheit wurden am häufigsten STH-Zelladenome im Zusammenhang mit Doppeladenomen diagnostiziert (Kontogeorgos et al., 1992, Sano et al., 1999).

Neuere Studie beschreiben nun auch vermehrt ACTH-Zelladenome im Zusammenhang mit Doppeladenomen (Ogando-Rivas et al., 2017). In unserem Kollektiv der Doppeladenome machen gering granulierte Prolaktinzelladenome den größten Anteil der Adenome aus (19 Adenome).

Die Tatsache, dass die meisten Doppeladenome in der Literatur STH-Zelladenome sind, unterstützt die Beobachtung, dass Doppeladenome klinisch häufig mit einer Akromegalie einhergehen (Zielinski et al., 2019). Bei Sano et al. waren beispielsweise bei sechs ermittelten Fällen alle mit einer Akromegalie verbunden (Sano et al., 1999).

Außerdem wurde bei 1,6 - 3,3% der Patienten mit einem M. Cushing ein Doppeladenom diagnostiziert (Ogando-Rivas et al., 2017).

Budán und Georgescu ermittelten in ihrer Literaturrecherche von 2016 folgende klinische Verteilung:

Von 63 Doppeladenomfällen waren 71,42% hormonell aktiv, wobei 38,1% aller Fälle mit einem M. Cushing und 35 % mit einer Akromegalie einhergingen (Budán and Georgescu, 2016).

In unserem Kollektiv tritt ein M. Cushing in 6,1% und eine Akromegalie in 27,3 % der Fälle auf, wobei weitere 6,1% mit einem erhöhten IGF-1 Spiegel einhergehen, was als Vorstufe einer Akromegalie angesehen wird (Lansang et al., 2005). In 18,2 % liegt eine Hyperprolaktinämie vor, wobei Prolaktinzelladenome in unserer Studie mit 25,0 % den größten Anteil haben. Diese prozentualen Angaben gelten für die diagnostizierten Doppeladenome im Sektions- und Operationsgut. Die Sektionshypophysen im Tumorregister sind unselektiert und haben daher epidemiologisch eine besondere Bedeutung, da eine Vermutung über die Dunkelziffer von Fällen angestellt werden kann. Allerdings sind klinische Angaben in diesen Fällen häufig nicht hypophysenspezifisch, sodass diese Fälle bei lebenden Patienten vermutlich auch nicht zu einer Operation geführt hätten. Weitergehend muss berücksichtigt werden, dass die Patienten ein vergleichsweise höheres Alter aufweisen.

Betrachtet man nur die klinischen Symptome bei den Operationsfällen, ergibt sich ein ähnliches Bild wie in der Literatur beschrieben. Von 17 Fällen waren 52,9% mit einer Akromegalie und 11,8 % mit einem erhöhten IGF-1-Spiegel verbunden. Weitere 11,8 % zeigten Symptome eines M. Cushing. Dementsprechend kann es für die Klinik von Bedeutung sein, bei dem Verdacht eines Doppeladenoms ein IGF-1-Screening durchzuführen. Interessant ist auch, welche Kombinationen von Adenomen besonders häufig auftreten. In der Literaturrecherche von Budán und Georgescu aus 2016 sind folgende Kombinationen von Zelllinien aufgetreten:

Tabelle 57 Vergleich der Zelllinienkombinationen in Doppeladenomen in der Literatur (Budán and Georgescu, 2016)

Zelllinienkombination	Fallzahlen in der Literatur (Prozentual)	Fallzahlen unser Kollektiv (Prozentual)
PIT-1 + SF-1	31 (49,2%)	8 (44,4%)
T-PIT + PIT-1	30 (47,61%)	7 (38,9%)
SF-1 + T-PIT	2 (3,17%)	3 (16,7%)
Gesamt	63 (100%)	18 (100%)
Zusätzlich in unserem Kollektiv: PIT-1 + PIT-1		10 Fälle

Es lagen keine Kombinationen zwischen T-PIT und T-PIT, sowie SF1 und SF1 vor.

Der Anteil der unterschiedlichen Zelllinienkombinationen deckt sich mit den Angaben aus der Literatur.

In unserem Kollektiv treten die Akromegaliefälle alle im Zusammenhang mit einem PIT-1-positiven Adenom auf. Auffällig ist, dass 55.5% der Fälle bei der Kombination von einem PIT-1- mit einem SF1-positiven Adenom festgestellt wurden.

4.3.1 Ätiologie von Doppeladenomen

Die Entstehung von Doppeladenomen ist unklar und wurde in der Vergangenheit auf ein zufälliges Ereignis zurückgeführt (Kontogeorgos et al., 1991). Die nicht unbeträchtliche Anzahl an Doppeladenomen stellt ein zufälliges Ereignis zumindest in Frage, weshalb auch Theorien einer einander beeinflussenden Entstehung existieren.

Adenome werden wegen ihrer Pathogenese in mono- und polyklonale Tumoren eingeteilt, wobei der größte Teil von Hypophysenadenomen aus einem Zelltyp (monoklonal) entsteht (Koutourousiou et al., 2010). Monoklonale Hypophysenadenome zeigen pathohistologisch einen hormonreaktiven Nachweis von einem bestimmten adenohipophysären Zelltyp (Zielinski et al., 2013). Polyklonale Hypophysenadenome wiederum sind entweder monomorph, wobei verschiedene Hormone von einer Zelle exprimiert werden oder polymorph, wenn verschiedene Hormone von verschiedenen Zellen exprimiert werden (Kannan et al., 2012).

Die generell hohe Anzahl von hormonproduzierenden Tumoren legt nahe, dass weitere Kofaktoren und/ oder hemmende Faktoren, die das Tumorwachstum oder auch die genetische Veränderung in einer Zelle unterstützen, in der Tumopathogenese eine Rolle spielen (Jastania et al., 2005).

Zur Pathogenese von Doppeladenomen bestehen folgende verschiedene Theorien:

Bei der Multiple-Hit Theorie geht man davon aus, dass zufälligerweise zwei mutierte monoklonale Hypophysenzellen vorliegen und daraus synchron zwei Tumore entstehen, die völlig unabhängig voneinander sind (Ratliff and Oldfield, 2000).

In der Transdifferenzierungstheorie nimmt man an, dass es in einem Adenom zu Zellveränderungen kommen kann, sodass dieses in der Folge partiell einen anderen Phänotyp aufweist. Dieser partielle Adenomteil trennt sich vom restlichen Teil ab und zwei separate

Tumore sind entstanden (Kontogeorgos et al., 1992, Sano et al., 1999). Auch wenn feststeht, dass Hypophysenadenome ihren Ursprung in einer Zelllinie haben, besteht die Möglichkeit, dass sich neue Zelltypen während des Adenomwachstums entwickeln. Somit können Zellzustände in einem Adenom als zeitweise instabil angesehen werden, wenn sich beispielsweise das Umgebungsmilieu des Adenoms ändert (Koutourousiou et al., 2010).

Eine dritte Theorie besagt, dass ein Adenom die Entstehung eines weiteren Adenoms induzieren kann (Koutourousiou et al., 2010). Beispielhaft kann hierbei ein STH-Zelladenom herangezogen werden. Dieses setzt Wachstumshormone und IGF-1 frei und kann damit das Wachstum eines zweiten Adenoms fördern (Sano et al., 1999).

Versuche an Mäusen haben gezeigt, dass verschiedene hypophysäre Wachstumsfaktoren zumindest hypophysäre Hyperplasien induzieren (Chesnokova et al., 2005).

Als vierte Theorie wird angenommen, dass die hypophysäre Funktion durch einen primär existenten Tumor gestört ist und in der Folge ein weiteres Adenom aus einer Hyperplasie entsteht (Melmed, 2003).

Diese Theorie kann durch eine Fallveröffentlichung von Mazarakis et al. unterstützt werden, in der die Entwicklung eines Doppeladenoms aus einer ACTH-Zellhyperplasie beschrieben wird (Mazarakis et al., 2001).

In weiteren Studien wird vermutet, dass sowohl intrinsische Hypophysenveränderungen als auch die Variabilität von regulatorischen Faktoren (z.B. hypothalamische Hormone oder parakrine Wachstumsfaktoren) für pathologische Veränderungen verantwortlich sind (Koutourousiou et al., 2010).

Weitergehend sollte auch die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1) erwähnt werden. „Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist ein autosomal-dominant vererbtes Syndrom, das durch syn- oder metachrones Auftreten von Tumoren vorzugsweise der Nebenschilddrüsen, des endokrinen Pankreas und Duodenum sowie der Hypophyse charakterisiert ist“ (Simon, 2000).

Ursächlich für dieses Syndrom sind Mutationen in der Chromosomenregion 11q13 (Simon, 2000).

In einer Literaturrecherche zu Doppeladenomen wurden vier Fälle (6,34% aller Fälle) ermittelt, in denen nachweislich das MEN-1-Syndrom vorlag (Budán and Georgescu, 2016).

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass nicht jeder Patient mit einem Doppeladenom hinsichtlich eines genetischen Defekts getestet wird. Grundsätzlich sollte diese Erkrankung bei einem Doppeladenom in Erwägung gezogen werden.

Es ist allerdings nicht anzunehmen, dass ein Großteil der Doppeladenome aus einem MEN-1-Syndrom resultiert.

Zusammenfassend ist die Tumorgenese von singulären und multiplen Adenomen vermutlich ähnlich. Ein großes Netzwerk an Faktoren kann bei der Tumorentstehung beteiligt sein, jedoch gibt es zum jetzigen Stand nicht eine durchschlagende Theorie, die die Entstehung von Doppeladenomen plausibel erklärt.

Dementsprechend liegt die Vermutung nahe, dass die Koexistenz von zwei Adenomen in einer Hypophyse ein zufälliges Ereignis darstellt.

4.3.2 Diagnosestellung von Doppeladenomen

Bei der Diagnosestellung von Doppeladenomen kommt dem präoperativen MRT eine besondere Bedeutung zu. Zielinski et al. stellten in ihrer Studie heraus, dass von 22 Doppeladenomen elf Fälle in der präoperativen Bildgebung bereits als klar getrennte Prozesse diagnostiziert werden konnten (Zielinski et al., 2019).

Ogando-Rivas et al. registrierten in ihrer Literaturrecherche nur die Doppeladenome, die in der präoperativen Bildgebung als zwei getrennte Prozesse dargestellt wurden (Ogando-Rivas et al., 2017).

Prof. Dr. Flitsch, Facharzt für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Eppendorf betonte im Gespräch, dass präoperativ bereits multiple Prozesse diagnostiziert werden können, wobei die Bildgebung in jedem Fall vom Neurochirurgen selbst beurteilt werden sollte. Seiner Einschätzung nach ist die Bildgebung seit etwa 20 Jahren auf dem Stand, dass das präoperative Bild zwei selläre Prozesse darstellen kann (Flitsch, J., persönliches Gespräch am 12. Februar 2019).

Wenn ein zweites Mikroadenom im MRT gefunden wird, darf dieses in der chirurgischen Intervention nicht vernachlässigt werden, da im MRT keine Aussage darüber getroffen werden kann, welches Adenom für die klinischen Symptome verantwortlich ist.

4.3.3 Rekurrente Doppeladenome neben einer Rathke-Zyste

2008 wurde ein Fall eines Doppeladenoms bestehend aus einem rekurrenten Nullzelladenom und einem dicht granulierten STH-Zelladenom im Tumorregister aufgenommen. Als Nebenbefund wurde eine Rathke-Zyste diagnostiziert. Der Patient war zum Zeitpunkt der Operation 22 Jahre alt und zeigte klinische Anzeichen einer Akromegalie. Der Proliferationsindex (Ki-67) des Nullzelladenoms lag bei 10% und der des dicht granulierten STH-Zelladenoms bei 1%.

2017 wurde derselbe Patient mit nun 31 Jahren erneut operiert. In der pathohistologischen Aufbereitung wurden ein dicht granuliertes gemischtzelliges STH-/Prolaktinzelladenom und erneut ein Nullzelladenom diagnostiziert. Zum Proliferationsindex wurden keine Angaben gemacht.

Dieser Fall zeigt, dass insbesondere in den Fällen, in denen der Proliferationsindex Ki-67 erhöht ist, eine erneute Tumorprogression wahrscheinlich ist (Gejman et al., 2008).

Interessant ist hierbei, dass neben dem rekurrenten aggressiveren Nullzelladenom auch das somatotrophe Adenom, nun als mammosomatotrophes Adenom erneut auftrat.

In einer Studie über rekurrente Adenome konnte kein signifikantes Muster in der Adenomtransdifferenzierung festgestellt werden (Saeger et al., 2018).

Bei rezidivierenden Adenomen kann die postoperative Therapie (medikamentös, Strahlentherapie) dafür verantwortlich sein, dass der Proliferationsindex im Rezidiv niedriger ist (Saeger et al., 2018).

In dem vorliegenden Fall waren allerdings zu wenige klinische Daten vorhanden, um diese Hypothese zu überprüfen.

Ob das aggressivere Nullzelladenom in diesem Fall auch für das Rezidiv des koexistenten Adenoms verantwortlich sein könnte, kann nur vermutet werden. Dennoch verstärken Berichte wie dieser die Annahme, dass Doppeladenome nicht zufällig nebeneinander koexistieren.

4.3.4 Dreifachadenome

Dreifachadenome sind sehr selten und machten 0,02% des gesamten Hypophysentumorregisters aus. Diese Adenome waren sicher getrennte Prozesse, da sie in Sektionshypophysen selektiert wurden.

In der Arbeit von Kontogeorgos et al. im Jahr 1991 wurden vier Dreifachadenome aus einem Sektionsgut von 470 Hypophysen selektiert (Kontogeorgos et al., 1991).

Ogando-Rives et al. selektierten in ihrer Literaturrecherche ein Dreifachadenom, wobei alle Adenome Nullzelladenome darstellten (Ogando-Rivas et al., 2017).

Auch in unserer Studie machen Nullzelladenome mit zwei Dritteln der Adenome den größten Anteil aus. Jedoch wurden auch diese Fälle nicht nachklassifiziert, sodass fraglich ist, ob dieser hohe Anteil an Nullzelladenomen auch nach der aktuellen WHO-Klassifikation bestehen würde. Des Weiteren liegen zwei gonadotrophe Adenome und ein TSH-Zelladenom in Dreifachadenomen vor.

Auffällig an unseren diagnostizierten Dreifachadenomen ist, dass in allen drei Fällen mindestens ein Adenom vom selben Subtyp doppelt vorliegt.

Diese Beobachtung könnte die oben beschriebene Transdifferenzierungstheorie unterstützen (Koutourousiou et al., 2010). Bei Dreifachadenomen wäre es annehmbar, dass sich die koexistenten Adenome aus einem Adenom abgekapselt haben und sich ihr Hormonnachweis nur marginal verändert hat.

In den selektierten Dreifachadenomen sind acht der neun Adenome Nullzelladenome oder gonadotrophe Adenome.

Ein Zusammenhang zwischen Nullzelladenomen und gonadotropen Adenomen lässt sich vermuten, da nach der neuen WHO-Klassifikation viele gonadotrophe Adenome diagnostiziert werden, die früher als Nullzelladenome klassifiziert wurden. Dabei liegen zwar Hormone in geringer Menge vor, das Adenom ist allerdings meistens endokrin inaktiv (Osamura et al., 2017).

Insbesondere in den Fällen der Dreifachadenome könnte eine Nachuntersuchung nach den aktuellen Richtlinien Aufschluss darüber geben, ob die oben beschriebenen Theorien der Pathogenese plausibel sein könnten.

Die geringe Anzahl an Dreifachadenomen in der Literatur und in unserem Kollektiv ist auch dadurch zu begründen, dass in Dreifachadenomen bisher ausschließlich Adenome diagnostiziert wurden, in denen mindestens zwei Adenome denselben Subtyp oder dieselbe Zelllinie aufwiesen. Eine sichere Trennung der koexistenten Läsionen ist daher nur über eine Sektion möglich, die heutzutage kaum noch durchgeführt wird.

4.3.5 WHO-Definition von Doppeladenomen / multiplen Adenomen

Wie bereits erläutert, definiert die WHO Doppeladenome seit 2017 wie folgt:

„Double adenomas are composed of two separate tumours with two different cell types in the same gland. More than two tumours can also coexist (multiple adenomas)“
(Osamura et al., 2017).

Seit 2017 wurden Doppeladenome damit erstmals in die WHO-Klassifikation der sellären Tumore aufgenommen, obwohl bereits seit 1991 Doppeladenome vermehrt in der Literatur beschrieben wurden (Kontogeorgos et al., 1991).

Auffällig ist, dass die WHO die Definition der Doppeladenome in einer Untergruppe mit plurihormonalen Adenomen klassifiziert. Doppeladenome können demnach klinisch wie plurihormonale Adenome imponieren, sind aber zwei klar getrennte Prozesse (Osamura et al., 2017).

In unserer Studie wurden neben zwei separaten Tumoren mit zwei unterschiedlichen Zelllinien auch Tumore selektiert, die pathohistologisch klar voneinander getrennt waren, jedoch den gleichen Hormonnachweis lieferten oder derselben Zelllinie entstammten. In diesen Fällen handelt es sich also um zwei getrennte Prozesse, die laut der WHO-Definition allerdings nicht als Doppeladenome klassifiziert würden (Osamura et al., 2017).

Unserer Meinung nach sollten Doppeladenome getrennt von plurihormonalen Adenomen klassifiziert werden, da diese lediglich eine Differenzialdiagnose zu plurihormonalen Adenomen darstellen.

Des Weiteren sehen wir es auch als sinnvoll an, multiple Adenome derselben Zelllinie als Doppeladenome zu klassifizieren, sofern sich im pathohistologischen Material eine eindeutige Separation der koexistenten Prozesse nachweisen lässt. In der Folge stellen wir bei der Klassifikation die räumliche Trennung und weniger die funktionelle Trennung der koexistenten Adenome in den Vordergrund.

Als Kritik an unserer Studie ist sicherlich anzumerken, dass nicht alle Fälle nach der neuesten WHO-Klassifikation von 2017 diagnostiziert wurden. Insbesondere die Bestimmung der Transkriptionsfaktoren stellt in Zukunft ein wichtiges Instrument dar, um sowohl Adenome, als auch Doppeladenome sicher zu diagnostizieren.

4.4 Adenom und Gangliozytom

In der Literatur werden häufig Einzelfälle eines PANCH-Syndroms beschrieben (Baysefer et al., 1997, Bodi et al., 2002, Dutta et al., 2008, Mikami et al., 2008, Lee et al., 2017). Ein vergleichbar großes Kollektiv wie in unserer Studie wurde dabei von Yang et al. untersucht. Sie fanden 20 Fälle, in denen die Koexistenz eines Adenoms und eines Gangliozytoms vorlag. Das Gesamtkollektiv betrug hierbei 4317 Fälle, wodurch eine Prävalenz von 0,46% ermittelt wurde (Yang et al., 2018).

In unserer Studie wurden 34 Fälle in den Jahren von 1990 bis 2018 dokumentiert. Die Prävalenz liegt damit bei 0,21%.

In weiteren Untersuchungen wurden Prävalenzen dieser Kombination von 0,52% (Kontogeorgos et al., 2006), 0,55% (Koutourousiou et al., 2010) und auch 1,26 % (Kurosaki et al., 2002) ermittelt.

Auffällig in unserer Studie ist, dass alle Gangliozytom-Adenom-Kombinationen im Operationsmaterial diagnostiziert wurden. Ursächlich dafür kann sein, dass diese Fälle häufig klinische Symptome verursachen und damit die Indikation für eine Operation gegeben ist. Zudem liegt das Patientenalter im Durchschnitt mit 43,2 Jahren (Standardabweichung 12,5 Jahre) deutlich unter dem der gesamten Studie (53,8 Jahre) und dem der Sektionshypophysen (70,5 Jahre).

8,82% unserer Fälle waren klinisch unauffällig. PANCH-Syndrome sind in den weitaus meisten Fällen klinisch aktiv. Die Koexistenz eines Adenoms mit einem Gangliozytom wird zumeist mit einer Akromegalie in Verbindung gesetzt (Saeger et al., 1997a). Für die klinischen Symptome der Überfunktion ist allein das Adenom unmittelbar verantwortlich (Saeger et al., 1997a).

In den klinischen Daten von Yang et al. wurden in 25% der Fälle Symptome einer Akromegalie beschrieben (Yang et al., 2018). In unserem Kollektiv liegt dieser Anteil bei 82,35% der PANCH-Fälle. Alle diese Fälle wurden bei uns im Zusammenhang mit einem GHRH-positiven Gangliozytom ermittelt.

Das koexistente Adenom war als somatotrophes Adenom für die Akromegalie in 96,4% dieser Fälle verantwortlich. In unserer Studie sind signifikant mehr Adenome der PIT-1-Zelllinie neben Gangliozytomen zu finden.

Bei der Geschlechterverteilung in PANCH-Fällen ist auffällig, dass signifikant mehr Frauen (78,8%) betroffen sind als Männer (21,2 %). Yang et al. stellten eine geringere weibliche Prädominanz (65%) fest (Yang et al., 2018). Vergleichbare Studien von Gangliozytomen zeigen auch dort eine weibliche Prädominanz (Xiao et al., 2009).

In Akromegaliestudien wurde bisher kein Unterschied in der Geschlechterverteilung festgestellt (Voit et al., 1999).

Es existieren verschiedene Theorien zur pathogenetischen Entstehung von PANCH-Läsionen. Einig sind sich alle Autoren darin, dass es sich nicht um ein zufälliges Ereignis handelt. Das zeigen auch die Zahlen der Fälle, in denen Gangliozytome solitär vorliegen. Xiao et al. ermittelten 2009 in ihrer Literaturrecherche, dass 79,71% aller Gangliozytome mit einem Adenom in Koexistenz vorliegen (Xiao et al., 2009). Im deutschen Hypophysentumorregister sind zwei Fälle von solitären Gangliozytomen diagnostiziert. Es liegen demnach 94,4% der Gangliozytome mit einem Adenom vor.

Asa et al., Kurosaki et al. und Saeger et al. gehen in ihren Publikationen davon aus, dass das Gangliozytom über Releasing-Faktoren eine Hyperplasie induziert, welche sich wiederum unter dem Einfluss von noch unbekannten Kofaktoren in ein Adenom weiterentwickelt. Der Übergang von Gangliozytom und Adenom ist dabei nicht klar getrennt (Saeger et al., 1994, Asa et al., 1984a, Kurosaki et al., 2002).

Mit der aktuellen Fallserie lässt sich diese Aussage unterstützen. In 91,2% der Fälle zeigte das Gangliozytom eine positive Reaktion auf GHRH und CRH. In diesen Fällen lagen gonadotrophe und kortikotrophe Adenome in Koexistenz vor.

Gegen diese Theorie spricht, dass bisher von keinen Fällen berichtet wurde, in denen ein Gangliozytom neben eine Hyperplasie vorlag (Horvath et al., 2000). Eine Hyperplasie neben einem Gangliozytom hätte aber vermutlich auch nicht die klinischen Auswirkungen, dass eine Operation indiziert wäre.

In der zweiten Theorie wird angenommen, dass die Kombination eines Gangliozytoms und eines Adenoms aus der neuronalen Transdifferenzierung von adenomatösen Zellen von einem präexistenten Adenom entsteht.

Bodi et al. und Mikami et al. haben unter anderem festgestellt, dass die gangliozytären Komponenten eine Immunoreaktivität gegenüber endokrinen Markern (zum Beispiel STH oder Prolaktin) zeigten (Bodi et al., 2002, Mikami et al., 2008).

Manche Autoren beschreiben ebenfalls prolaktinsezernierende Gangliozytome, die in der Folge auch für ein koexistentes Prolaktinzelladenom verantwortlich sein können (Matsuno and Nagashima, 2001). Dafür spricht, dass in Nagetierversuchen mRNA für Prolaktin in hypothalamischen Neuronen gefunden wurde. In der Folge kann Prolaktin in hypothalamischen Neuronen und damit auch in Gangliozytomen sezerniert werden (Schachter et al., 1984). Dafür verantwortlich ist dabei das Prolactin-Releasing-Peptid (Hinuma et al., 1998).

In unserer Studie lagen zwei Fälle (5,9%) mit koexistenten Prolaktinzelladenomen neben Gangliozytomen vor.

In diesen Fällen konnte allerdings keine Reaktivität gegenüber Prolaktin im Gangliozytom nachgewiesen werden, sodass wir diese Theorie nicht bestätigen können.

Die dritte Theorie vermutet eine pluripotente Stammzelle der Hypophyse als Ursprung. Aus dieser Stammzelle entwickelt sich bidirektional eine gangliozytäre und eine adenomatöse Komponente.

Kontogeorgos et al. gingen 2006 davon aus, dass adenomatöse Zellen, bei denen Marker des neuronalen Systems nachgewiesen werden, vermutlich auch einen neuronalen Ursprung besitzen. Als Nachweis diente hierbei NFP. Anhand dieser Theorie wird demnach ein gemeinsamer neuronaler Ursprung, zum Beispiel in einer pluripotenten Stammzelle, beider Läsionen angenommen (Kontogeorgos et al., 2006).

Diese Theorie wurde allerdings 2017 von Lopes et al. widerlegt, da in ihrer Studie die adenomatösen Zellen für NFP negativ oder nur leicht positiv waren (Lopes et al., 2017).

Andere Studien bestätigten die Theorie allerdings auch mit ihren Ergebnissen und wiesen in ihren Fällen die Komponenten (adenohypophysäre, neuronale und ependymale Zellen) einer neuronalen Stammzelle nach (Xiao et al., 2009, Koutourousiou et al., 2010).

Die pathogenetische Entwicklung von PANCH-Syndromen ist noch nicht geklärt auch wenn Einigkeit darüber besteht, dass die Koexistenz dieser Läsionen kein Zufall ist. So schlagen manche Autoren auch eine Nomenklaturänderung dahingehend vor, dass diese Fälle nicht als gemischte oder kombinierte Tumore, sondern als somatotrophe Adenome mit lokaler gangliozytärer Differenzierung klassifiziert werden (Lopes et al., 2017).

Insbesondere in den Fällen, in denen das Gangliozytom GHRH oder CRH sezerniert, ist es sehr wahrscheinlich, dass das koexistente Adenom dadurch induziert wurde. In den Fällen

unseres Kollektivs (8,8% der Fälle), in denen das Gangliozytom keine sezernierende Aktivität aufwies, kann es sich um eine zufällige Koexistenz dieser Läsionen handeln.

Besonders bei Frauen, die klinisch eine Akromegalie aufweisen, sollte in der pathohistologischen Untersuchung, aber auch in der Operationsplanung und in der präoperativen Diagnostik ein Gangliozytom in Betracht gezogen werden.

4.4.1 Außergewöhnliche PANCH-Fälle

2003 wurde im Tumorregister ein PANCH-Fall diagnostiziert, in dem die Kombination eines Nullzelladenoms mit einem Gangliozytom beschrieben wurde. Klinisch bestanden Symptome einer Akromegalie. In diesem außergewöhnlichen Fall lassen sich die klinischen Anzeichen nicht mit der pathohistologischen Diagnose erklären.

Die naheliegende Erklärung wäre das Vorliegen eines zweiten verbliebenen somatotrophen Adenoms. Somit würde ein Doppeladenom neben einem Gangliozytom vorliegen. Berichte über die postoperative Diagnostik konnten nicht ermittelt werden.

Eine Fallkombination dieser Art wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Zhou et al. veröffentlichten 2012 einen ähnlichen Fall bestehend aus einem Gangliozytom und einem Nullzelladenom, wobei keine Angabe dahingehend gemacht wurde, ob das Gangliozytom positiv für Releasing-Faktoren war (Zhou et al., 2012).

Dieser Fall verdeutlicht erneut, dass sowohl Pathologen als auch Neurochirurgen das Vorliegen von mehr als einer oder sogar zwei Läsionen in Betracht ziehen sollten. Läsionen wie diese unterstützen ebenfalls die Hypothese, dass vermutlich viele Doppelläsionen unerkannt bleiben.

2007 wurde ein weiterer interessanter PANCH-Fall im Tumorregister erfasst, der insbesondere im Hinblick auf die pathogenetische Entstehung dieser Läsionen von Bedeutung sein könnte. Hierbei handelte es sich um die Kombination eines CRH-Gangliozytoms und eines ACTH-Zelladenoms. Pathohistologisch ist dabei erkennbar, dass das ACTH-Zelladenom sich in das Gangliozytom umwandelt.

Diese Beobachtung spricht für die beschriebene Transdifferenzierungstheorie von Adenomen hin zu Gangliozytomen (Bodi et al., 2002). Gleichzeitig kann diese Transdifferenzierung auch vom Gangliozytom zum Adenom hin stattfinden (Saeger et al., 1994).

4.5 Adenom und Hinterlappentumor

Hinterlappentumore der Hypophyse sind eine sehr seltene Erscheinung.

Im Hypophysentumorregister wurden Hinterlappentumore vor 1996 nicht ermittelt.

Zwischen 1996 und 2018 wurden 50 Hinterlappentumore dokumentiert, von denen fünf in Koexistenz mit einem Adenom vorlagen.

In der Literatur werden Hinterlappentumore ebenfalls selten beschrieben. 2010 erstellten Covington et al. eine umfassende Literaturrecherche, in der in 65 Veröffentlichungen 33 Pituizytome, 13 Spindelzellonkozytome und 45 Granularzelltumore gefunden wurden (Covington et al., 2011).

Auch wenn Hinterlappentumore sehr seltene Läsionen der Hypophyse darstellen, so liegen 10 % in Koexistenz mit einem Adenom vor. Dieser vergleichbar hohe Anteil erlaubt es zumindest, ein zufälliges Ereignis dieser Doppelläsion infrage zu stellen.

Neurohypophysäre Tumore treten vermehrt in der vierten bis fünften Lebensdekade und mit einer leicht vermehrten Häufigkeit bei Frauen auf (Covington et al., 2011).

In unsere Studie waren bei fünf Fällen drei Patienten weiblich und zwei männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 63,3 Jahren.

Die Terminologie neurohypophysärer Tumoren wurde in der Literatur häufig diskutiert. 2009 beschrieben Lee et al. in einer Studie die Expression von TTF-1 in hypophysären Hinterlappentumoren. In der Konsequenz wurde ein gemeinsamer pituizytärer Ursprung angenommen (Lee et al., 2009).

Mete et al. schlugen 2013 vor, die Klassifikation der neurohypophysären Tumore dahingehend zu ändern, dass Spindelzellonkozytome und Granularzelltumore Varianten der Pituizytome darstellen (Mete et al., 2013).

Neurohypophysäre Tumore teilen sich dementsprechend eine pituizytäre Zelllinie (Neidert et al., 2016a).

Pathohistologisch können Pituizyten in fünf verschiedene Untergruppen eingeteilt werden: groß, dunkel, ependymal, onkozytär und körnig (Takei et al., 1980). Anhand dieser Untergruppen kann ein Ursprung der Hinterlappentumore angenommen werden. So stammen Pituizytome aus großen und dunklen Pituizyten, Spindelzellonkozytome aus onkozytären Pituizyten und Granularzelltumore aus körnigen Pituizyten (Shibuya, 2018).

Bei Spindelzellonkozytomen wurde in der Vergangenheit angenommen, dass diese aus Follikulostellarzellen stammen (Roncaroli F, 2002). Allerdings sind selbige im Hypophysenvorderlappen lokalisiert und TTF-1 negativ, was diese Hypothese entkräftet.

Die WHO Klassifikation von 2017 besagt vor dem Hintergrund dieser Studien, dass neurohypophysäre Tumore einer Entität entspringen. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um die Klassifikation in Zukunft zu spezifizieren (Osamura et al., 2017). Das zeigen auch die Klassifikationsänderungen der letzten Jahre.

Die Nomenklatur vom heutigen Pituizyom hat sich in der Vergangenheit häufig geändert. So wurde es als Astrozytom oder auch Infundibuloma bezeichnet (Mete and Lopes, 2017). Ein Granularzelltumor wird in der Literatur auch als Choristom, Granularzellmyoblastom, Granularzellneurinom, Granularzellpituizyom oder auch Granularzellschwannom bezeichnet (Shibuya, 2018).

Diese unterschiedliche Terminologie erschwerte die Fallrecherche, da insbesondere ältere Fälle unter Umständen nicht erfasst wurden beziehungsweise nur schwer gefunden werden konnten.

Die Kombination eines neurohypophysären Tumors und eines Adenoms wurde erstmalig von Neidert et al. beschrieben (Neidert et al., 2016a).

Hierbei wurde vermutet, dass die beiden Prozesse unabhängig voneinander koexistieren. Dennoch wurde die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass die Kombinationen von neurohypophysären Tumoren und Adenomen häufiger auftreten, als bisher angenommen. Grund dafür könnten die anatomische Lagebeziehung und die transsphenoidalen Operationstechniken sein. Während einer Operation werden nach Neidert et al. die vorderen Anteile der Läsion als Biopsiematerial entnommen. Da neurohypophysäre Tumore zumeist posterior des Adenoms liegen, werden diese unter Umständen nicht entfernt und histologisch untersucht (Neidert et al., 2016b). Diese Überlegung stellt nochmals die Bedeutung von Sektionshypophysen in den Vordergrund.

In unserer Studie wurden zwei Fälle mit Kombinationen von Adenomen und Hinterlappentumoren in Sektionshypophysen und drei Fälle im Operationsmaterial diagnostiziert. Auffällig ist, dass diese Kombinationsfälle vor 2007 nicht im Hypophysentumorregister auftreten.

Das koexistente Adenom ist in einem Fall ein STH-Zelladenom und in jeweils zwei Fällen ein Nullzell- und Prolaktinzelladenom. Klinisch war in vier von fünf Fällen das Adenom hormonell inaktiv.

In einem Fall mit einem Nullzelladenom wurde klinisch eine Akromegalie diagnostiziert, die durch diesen Befund nicht erklärbar ist. In jenem speziellen Fall könnte man ein unentdecktes Doppeladenom neben einem Hinterlappentumor vermuten. Berichte darüber, dass eine Akromegalie durch einen Hinterlappentumor ausgelöst werden kann, existieren nicht.

In der Literatur werden die klinischen Charakteristika für Hinterlappentumore zumeist mit Kompressionsymptomen beschrieben (Shibuya, 2018). Auffällig ist, dass nur 3% bis 5% der Patienten klinisch einen Diabetes insipidus zeigen, obwohl die posteriore Hypophyse betroffen ist (Covington et al., 2011). Ein hypothalamisch-neurohypophysärer Diabetes insipidus ist durch einen hypophysenstielkomprimierenden Masseneffekt erklärbar, wodurch der Transport von Vasopressin über den Hypophyselstiel gestört wird oder seine Speicherung im Hinterlappen geschädigt ist (Saeger, 2016a).

Die Koexistenz von einem Adenom und einem neurohypophysären Tumor könnte ähnlich wie bei anderen tumorösen Doppelläsionen damit erklärbar sein, dass der neurohypophysäre Tumor über eine Druckatrophie die hypophysäre Funktion im Hypophysenvorderlappen stört, wodurch sich ein Adenom bildet (Melmed, 2003).

Eine weitere Hypothese basiert auf der Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2007. Hierbei wurde festgestellt, dass TTF-1 im Tierversuch eine regulatorische Rolle in der Transkription von STH und Prolaktin im Hypophysenvorderlappen einnimmt (Lee et al., 2007).

Da Hinterlappentumore TTF-1 exprimieren und in unserer Studie zwei Prolaktinzelladenome und ein STH-Zelladenom vorlagen, kann diese Tierstudie die Überlegung eines gemeinsamen pathogenetischen Ursprung der Läsionen bekräftigen.

Die Untersuchung der regulatorischen Rolle von TTF-1 in der menschlichen Hypophyse sollte das Ziel zukünftiger Studien sein, um die Pathogenese dieser Tumore besser verstehen zu können.

4.6 Adenom und Metastase

Die Kombination aus einem Adenom und einer Metastase wurde in der Literatur in wenigen Fällen beschrieben. Erstmals wurden 1985 zwei Fälle veröffentlicht (Molinatti et al., 1985).

2009 berichteten Hoellig et al. über 15 Fälle aus der Literatur. Dabei wurden jedoch nur Fälle berücksichtigt, bei denen die Metastase im Adenom vorlag (Hoellig et al., 2009).

Eine mit unserer Studie vergleichbare Fallserie wurde bisher noch nicht veröffentlicht.

Über Metastasen in der Hypophyse wurde vergleichsweise häufiger berichtet. Von 1957 bis 2018 fanden Javanbakht et al. 289 Fälle mit Metastasen in der Hypophyse (Javanbakht et al., 2018).

Im Hypophysentumorregister wurden in den Jahren von 1990 bis 2018 insgesamt 112 Fälle von Metastasen in der Hypophyse registriert. Daraus ergibt sich ein Gesamtanteil von 0,69% an allen erfassten Fällen.

Die Prävalenz einer Hypophysenmetastase bei einem vorbestehenden Primärtumor liegt in einer vergleichbaren Studie bei 3,6% (Atallah-Yunes et al., 2019). In unserer Studie lag die Prävalenz mit 10,7 % deutlich höher.

Die WHO gibt in ihrer Klassifikation von 2017 an, dass in Autopsieserien hypophysäre Metastasen einen Anteil von 1% bis 3,6% ausmachten. Hypophysäre Metastasen sind dabei Teil einer generalisierten Streuung des Tumors (Osamura et al., 2017).

Der häufigste Grund für Hypophysenmetastasen sind Mammakarzinome bei Frauen (26,4%) und Lungenkarzinome (25,3%) bei Männern (Kim et al., 2012, Javanbakht et al., 2018).

Park et al. stellten fest, dass bei Patienten mit HER2-positiven Mammakarzinomen nach der entsprechenden Anti-HER2-Therapie ein Drittel der Patienten eine Hypophysenmetastase entwickelten (Park et al., 2016).

In Tabelle 58 ist die Häufigkeitsverteilung des Tumorursprunges bei Hypophysenmetastasen dargestellt.

Tabelle 58: Tumorursprung bei Hypophysenmetastasen (Javanbakht et al., 2018)

Tumorursprung bei Hypophysenmetastasen	%
Brust	26,4
Lunge	25,3
Schilddrüse	11,2
Niere	9,3
Leber	4,5

In unserem Kollektiv waren mit 41,7 % die meisten Fälle Metastasen eines Lungenkarzinoms, wobei 60% bei männlichen und 40% bei weiblichen Patienten diagnostiziert wurden. Es lag kein Mammakarzinom als Metastase neben einem Adenom vor.

In der Hypophyse ist der posteriore Anteil anfälliger (50-80%) für eine Metastase als der anteriore (Hoellig et al., 2009).

Auch Teears und Silverman berichten von einer posterioren Prävalenz (57%) gegenüber des Hypophysenvorderlappens (13%), wobei in 12% auch die gesamte Hypophyse von der Metastase betroffen war (Teears and Silverman, 1975).

Die Ursache für den vorzugsweise posterioren Hypophysenbefall liegt vermutlich darin, dass der Hypophysenhinterlappen auf Grund der direkten arteriellen Blutversorgung über die Arteria hypophysialis inferior stärker durchblutet ist, wohingegen der Hypophysenvorderlappen über das portale hypophysäre System versorgt wird (Kramer et al., 2010). Zudem kann eine Metastase im Hinterlappen schneller klinische Symptome provozieren, da der Hinterlappen kleiner ist und dadurch die gleiche Metastasengröße stärkere Auswirkungen hat (Javanbakht et al., 2018).

In unserem Kollektiv waren 17% der Metastasen im Hinterlappen, 25% in der Kapsel und 58% innerhalb des Adenoms.

In der Verteilung der koexistenten Adenomtypen liegen keine Kombinationen häufiger vor. Diese Beobachtung machten auch Hoellig et al. (Hoellig et al., 2009).

Klinisch sind die meisten hypophysären Metastasen, bezogen auf die glanduläre Funktion, unauffällig (Teears and Silverman, 1975).

Wenn Symptome geschildert wurden, waren dies zumeist Kompressionsymptome (Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle), Hypophysendysfunktionen des Vorderlappens oder ein Diabetes insipidus (Fassett and Couldwell, 2004). Insbesondere ein Diabetes insipidus kann ein Hinweis auf eine Metastase in der Hypophyse sein, da Studien darüber berichten, dass 14% bis 20% der Patienten mit einem Diabetes insipidus eine hypophysäre Metastase aufweisen (Osamura et al., 2017, Fassett and Couldwell, 2004, Houck et al., 1970).

In unserer Studie wurden keine hypophysären Symptome ausgehend von der Metastase geschildert. Endokrin aktive Adenome lagen in 25 % der Fälle vor, wobei ein M. Cushing, eine Akromegalie und eine Hyperprolaktinämie vorlagen.

Die präoperative Diagnostik einer Metastase ist häufig schwierig und nicht eindeutig abgrenzbar zum Adenom (Mansoor et al., 2012). Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, eine Metastase als Differenzialdiagnose in Betracht zu ziehen. Viele Fälle einer Metastase wurden präoperativ fälschlicherweise als Adenom diagnostiziert (Kim et al., 2012).

Ein schnelles Wachstum mit aggressiver Invasion von umliegendem Gewebe und ein Diabetes Insipidus können Hinweise auf eine hypophysäre Metastase sein (Osamura et al., 2017). Insbesondere ein Diabetes insipidus geht vergleichsweise selten mit einem Hypophysenadenom einher (Javanbakht et al., 2018).

Die Lebenserwartung von Patienten mit einer Metastase ist gering und entsprechend vom Primärtumor und dem Ausmaß der Metastasierung abhängig.

Atallah-Yunes et al. ermittelten eine Lebenserwartung von sechs bis sieben Monaten nach der Diagnosestellung (Atallah-Yunes et al., 2019). Andere Studien geben eine Lebenserwartung von 12,9 Monaten an (Castle-Kirsbaum et al., 2018).

Im Hypophysentumorregister liegen keine Daten über die postoperative Lebenserwartung in Operationsfällen vor. Das Risiko einer Metastase in der Hypophyse nimmt allerdings ab der sechsten Lebensdekade stark zu, sowohl in der Literatur, als auch in unserer Studie (Hoellig et al., 2009).

4.6.1 Ätiologie von Metastasen und Adenomen in der Hypophyse

Es bestehen verschiedene Theorien bezüglich der Ätiologie von Metastasen in und neben Adenomen in der Hypophyse. Mansoor et al. vermuten, dass veränderte Hormonspiegel (insbesondere Prolaktin) Metastasenzellen anziehen (Mansoor et al., 2012). Im Gegensatz zu dieser Theorie steht, dass die veränderten Hormonspiegel und insbesondere eine Begleithyperprolaktinämie durch die Kompression des Hypophysenstiels hervorgerufen werden kann und damit eine Folge der Metastase ist (Kim et al., 2012).

Die Entstehung eines Adenoms und einer Metastase ist vermutlich nicht abhängig voneinander. Laut den Daten des Hypophysentumorregisters liegen 10,7% aller Metastasen in Koexistenz mit einem Adenom vor.

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang die Lokalisation der Metastase.

Wie unsere Studie zeigt, findet sich die Metastase zu 58 % im Adenom wieder. Solche Fälle werden auch in der Literatur beschrieben (Hoellig et al., 2009).

Fälle, in denen eine Metastase neben einem Adenom vorliegt, wurden unseres Wissenstandes nach bisher nicht veröffentlicht. In unserer Studie bestand kein signifikant größerer Anteil der Metastasen im Adenom, als außerhalb des Adenoms. Ob der Tumor in oder außerhalb des Adenoms metastasiert, ist unabhängig vom Adenomtyp, da keine signifikante Häufung eines Typs ermittelt werden konnte.

Der genaue pathohistologische Mechanismus der Metastasierung in ein Adenom ist noch nicht geklärt, jedoch sehr interessant, da Hypophysenadenome im Hypophysenvorderlappen vorliegen und Metastasen eine Präferenz für den Hinterlappen aufweisen (Hoellig et al., 2009). Hoellig et al. vermuten, dass die Metastase der Blutversorgung des Adenoms folgt (Hoellig et al., 2009).

Saeger et al. stellten 1985 die Theorie auf, dass der Primärtumor zunächst in den umliegenden Knochen metastasiert und vermutlich vaskulär in die Hypophyse fortgeleitet wird. Die Tatsache, dass die Metastase bevorzugt in ein vorbestehendes Adenom metastasiert, könnte über das veränderte Kapillarbett im Adenom erklärt werden. Die übrige Hypophyse weist dementsprechend eine gewisse Resistenz gegenüber der Metastase auf im Gegensatz zum Adenom (Saeger W., 1985).

Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass Mamma-, Prostata-, Nieren und Lungenkarzinome häufig in den Knochen und auch in die Hypophyse metastasieren (Niu et al., 2014, Sterling et al., 2011, Javanbakht et al., 2018).

Zudem liegen im Hypophysentumorregister keine Fälle von Hypophysenmetastasen ohne simultane Knochenmetastasen vor, wohingegen Knochenmetastasen ohne Hypophysenmetastasen vorliegen (Saeger, W., persönliches Gespräch am 26. Mai 2020).

In unserer Studie war mit fünf Fällen ein Lungentumor der häufigste Ursprung der Metastase. Lungenkarzinome metastasieren besonders häufig bei Männern, wobei es hierbei keine Häufigkeitsunterschiede zwischen einem kleinzelligen und einem großzelligen Lungenkarzinom gibt (Kim et al., 2012).

In 30% bis 40% tritt eine Knochenmetastase bei einem vorbestehenden Lungenkarzinom auf. Ursächlich dafür ist die hohe Durchblutung des Knochenmarks, die Expression von Adhäsionsmolekülen auf den malignen Zellen und vorhandene Wachstumsfaktoren im Knochengewebe (Niu et al., 2014).

Um diese Theorie weiter zu stützen, könnten Biopsien vom umliegenden Knochen hilfreich sein. Die klinische Relevanz ist wegen der schlechten Lebenserwartung allerdings fraglich.

Das Biopsiematerial weist in unserer Studie unterschiedliche Merkmale auf. So wurden im Operationsmaterial ausschließlich die Fälle diagnostiziert, in denen die Metastase in das Adenome hineinmetastasierte. Beim Sektionsmaterial waren drei Metastasen in der Kapsel, zwei im Hinterlappen und einmal war die Metastase in der gesamten Hypophyse, einschließlich des Adenoms. Ebenso war das durchschnittliche Alter der Patienten im Operationsmaterial (66,3 Jahre mit Standardabweichung 4,76 Jahren) niedriger als das Alter der Patienten im Sektionsmaterial (74,2 Jahre mit Standardabweichung von 10,15 Jahren). Hypothetisch ist annehmbar, dass, je jünger der betroffene Patient ist, ein Tumor eher in ein präexistentes Adenom hineinmetastasiert.

Bei jüngeren Patienten könnte die hypophysäre Resistenz außerhalb des Adenoms noch stärker ausgeprägt sein und damit die Metastasierung in das Adenom begünstigen. Prognostisch wäre es interessant, ob eine Metastase in einem Adenom eine höhere Lebenserwartung aufweist, als eine vergleichbare Metastase ohne ein koexistentes Adenom. Dabei ist die Hypophyse sicherlich nur ein Teil der systemischen Streuung des Primärtumors und die Lebenserwartung daher weniger abhängig von den hypophysären Auswirkungen als von dem Primärtumor (Kominos et al., 2004). Dennoch kann die Metastase im Adenom gezielt über eine transsphenoidale Operation entfernt werden und ist daher unter Umständen besser therapierbar, als nicht begrenzte Tumore.

4.7 Adenom und Zysten

Shanklin et al. berichteten 1949 erstmals ausführlich über Zysten in der Hypophyse. Damals war bereits bekannt, dass es verschiedene Zysten gibt und diese klinisch von unterschiedlicher Relevanz sind (Shanklin, 1949).

Zysten der Intermediärzone sind die häufigsten, sind aber auch bei nahezu allen Sektionshypophysen zu finden und in unterschiedlicher Größe und Zahl entwickelt (Romeis, 1940). Intermediärzysten sind als Reste der embryologischen Hypophysenhöhle anzusehen. Für unsere Studie wurden lediglich die Fälle der intermediären Zysten selektiert in denen überdurchschnittlich viele oder große Zysten vorlagen.

Unter den pathologisch auftretenden Zysten sind die häufigsten Rathke-Zysten. Im Hypophysentumorregister wurden von 1990 bis 2018 441 Fälle von Rathke-Zysten registriert. Aufgrund dieser Häufigkeit werden Rathke-Zysten und übrige Zysten getrennt diskutiert.

In den Jahren von 1990 bis 2018 wurden 583 Zysten im Tumorregister dokumentiert. Dabei wurden jedoch keine Intermediärzysten erfasst, da diese nicht als pathologisch anzusehen sind.

Zysten der Hypophyse machen dementsprechend 11,93 % der Nicht-Adenome im Tumorregister aus und 3,59% vom gesamten Tumorregister.

Vergleichbare Studien geben ähnliche Inzidenzen von 6% bis 17% für Zysten in der Hypophyse an, wobei diese Zahlen unter Umständen noch größer sind, da die meisten Zysten zufällig detektiert werden (Bladowska et al., 2010).

MRT-Studien bei Kindern führten sogar zu einer Prävalenz von 57,7% zystischer Läsionen, wobei nur symptomlose Fälle in die Untersuchung mit einbezogen wurden (Mahdi et al., 2019).

15,61% aller Zysten des Hypophysentumorregisters liegen neben einem Adenom vor. Dieser Anteil ist insbesondere bei Rathke-Zysten hoch (16,6%). Außerdem koexistieren auch 36,7% der nicht klassifizierbaren Zysten aus dem Tumorregister mit einem Adenom. Die nicht klassifizierbaren Zysten gehen entweder mit regressiven Veränderungen einher oder weisen keine charakteristischen Merkmale auf. Der hohe Anteil der Fälle in Doppelläsionen könnte dafürsprechen, dass ein Adenom die koexistente Zyste verändert und daher eine Klassifikation erschwert.

In der Literatur wurden auch Fälle von Kraniopharyngeomen neben Adenomen veröffentlicht (Karavitaki et al., 2008). Fälle dieser Art wurden allerdings im Hypophysentumorregister nicht erfasst, sodass auf diese zystische Tumorform nicht eingegangen wird.

Bei der Kombination von Adenom und Zyste ergibt sich eine ähnliche Verteilung wie bei allen Doppelläsionen. Gering granulierte Prolaktinzelladenome machen mit 25,6 % den größten Anteil aus.

4.7.1 Adenom und Rathke-Zyste

Hypophysenadenome und Rathke-Zysten sind die beiden Läsionen der Hypophyse, die am häufigsten auftreten (Gao et al., 2016).

Bei Hypophysenadenomen geht man von einer Prävalenz von 14,4 % im unselektierten Sektionsgut aus (Sivakumar et al., 2011) und bei Rathke-Zysten werden Prävalenzen von 11% bis 33 % angegeben (Babu et al., 2013).

Im Hypophysentumorregister machen Rathke-Zysten einen Anteil von 2,71 % aus. 20,7 % dieser Fälle wurden im Sektionsmaterial und 79,3 % im Operationsmaterial diagnostiziert.

Die Kombination eines Adenoms und einer Rathke-Zyste werden dennoch selten beschrieben. In der Literatur werden Prävalenzen von 2,1 % (Sumida et al., 2001), 1,7 % (Nishio et al., 1987), 0,74% (Koutourousiou et al., 2010) und 0,51 % (Noh et al., 2007) angegeben.

Wir haben in unserem Kollektiv 73 Fälle mit einer Kombination von einem Adenom und einer Rathke-Zyste ermittelt. Das entspricht einer Prävalenz von 0,45%.

Wenn eine Rathke-Zyste vorliegt, tritt sie mit einer Prävalenz von 16,55% zusammen mit einem Adenom auf.

In der Literatur kommen Rathke-Zysten mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger bei Frauen vor (Voelker et al., 1991). In unserer Studie liegt diese Verteilung bei 1,3:1.

Die präoperative Diagnose einer Rathke-Zyste ist häufig schwierig im MRT zu stellen (Noh et al., 2007, Sumida et al., 2001). In Autopsieserien wurde gezeigt, dass in 30% der Fälle eine Rathke-Zyste im MRT fälschlicherweise als Mikroadenom diagnostiziert wurde (Lieb and Ahlhelm, 2017). Im MRT zeigen Rathke-Zysten eine Signalminderung im T1w- und ein verstärktes Signal im T2w-Bild. In der Peripherie kann es zur Kontrastmittelanreicherung kommen. Bei proteinhaltigem Inhalt in der Rathke-Zyste oder bei der Kombination von einem Adenom und einer Rathke-Zyste kann im T1w-Bild auch eine Signalverstärkung auftreten (Vancura et al., 2006).

Postoperativ ist die pathohistologische Diagnose einer Rathke-Zyste zumeist sicher über das charakteristische Zylinderepithel mit Flimmerbesatz zu stellen (Vancura et al., 2006).

Klinisch sind Rathke-Zysten selten symptomatisch (5-15%), wobei bei symptomatischen Fällen Kompressionssymptome die häufigsten sind (Trifanescu et al., 2012).

Da wir in unserer Studie die Kombinationen aus einer Rathke-Zyste und einem Adenom untersuchen, korrelieren die klinischen Diagnosen zu 92,8% der Fälle mit der Aktivität des

koexistenten Adenoms. In 7,2 % der Fälle wurden Kompressionssymptome beschrieben, wobei diese sowohl dem Adenom, als auch der Rathke-Zyste zugeordnet werden könnten.

Rathke-Zysten werden in der Literatur mit xanthomatösen Entzündungen in Verbindung gebracht. Duan et al. beschrieben 2017 aus einem Kollektiv von 1221 Operationsfällen sieben Fälle einer xanthomatösen Entzündung, die alle mit einer rupturierten Rathke-Zysten einhergingen. Dabei wird die Entzündung als Folge der Ruptur des Epithels angesehen. Die Ruptur selbst entsteht vermutlich durch eine plötzliche Einblutung (Duan et al., 2017).

In unserem Kollektiv konnten acht Fälle ermittelt werden, in denen die Kombination einer Rathke-Zyste und eines Adenoms mit einer xanthomatösen Begleitentzündung einherging. In diesen Fällen wurden ebenfalls rupturierte Rathke-Zysten diagnostiziert, wobei das Flimmerepithel häufig nur schwierig zu diagnostizieren war.

4.7.1.1 Ätiologie von Rathke-Zysten und Adenomen

Ob Rathke-Zysten und Hypophysenadenome einen gemeinsamen Ursprung haben, wird in der Literatur diskutiert.

Trokoudes et al. stellten 1978 die Theorie auf, dass initial eine Rathke-Zyste vorliegt. Über ihr Wachstum und ihre Kompression des Hypophysenvorderlappens werden Prolaktinzellen stimuliert. Diese Kompressionsstimulation kann in der Folge zu einer Hyperplasie und dann zu einem Adenom führen (Trokoudes et al., 1978).

Diese Theorie der Adenomentwicklung spricht allerdings gegen die monoklonale Entstehung von Adenomen. Des Weiteren lässt sich über diese pathogenetische Erklärung nur die Koexistenz von Rathke-Zysten und Prolaktinzelladenomen erklären. In unserer Studie wurden zwar vermehrt Prolaktinzelladenome neben Rathke-Zysten gefunden (24,6%). Der größte Anteil bestand aber in der Kombination von einem gonadotrophen Adenom und einer Rathke-Zyste (28,8 %).

In einer weiteren Theorie wird der embryologische Ursprung einer Rathke-Zyste mit der Adenomentstehung in Verbindung gesetzt.

Rathke-Zysten entstehen aus embryogenetischen Resten der Rathke-Tasche (Karavitaki and Wass, 2009). Die Rathke-Tasche entsteht am 24. Tag der embryologischen Entwicklung als dorsales Divertikel aus dem Stomatodeum. Dabei ist sie von einem Flimmerepithel ausgekleidet (Fager and Carter, 1966). In der fünften Schwangerschaftswoche tritt die Rathke-

Tasche in Kontakt mit dem Infundibulum und in der siebten Woche trennt sie sich von dem Stomatodeum, der Mundhöhle (Trifanescu et al., 2012).

Im dritten und fünften Schwangerschaftsmonat proliferieren die Zellen der anterioren Wand der Rathke-Tasche und formen darüber den Hypophysenvorderlappen. Die Zellen der hinteren Wand formen die Intermediärzone der Hypophyse.

Aus dem Infundibulum entstehen der Hypophysenstiel und die Neurohypophyse.

Die Obliteration des Ductus craniopharyngealis ist mit der Rückbildung der Rathke-Tasche verbunden. Wenn sich hierbei allerdings das Lumen der Tasche nicht schließt, entsteht eine Zyste zwischen der pars distalis und der pars nervosa (Trifanescu et al., 2012, Voelker et al., 1991). Diese Zysten aus den Resten des Ductus craniopharyngealis können nicht nur Rathke-Zysten hervorrufen, sondern auch Kraniopharyngeome. Daher wird abgeleitet, dass Rathke-Zysten und Kraniopharyngeome ein Kontinuum von ektodermal abgeleiteten Epithelmassen darstellen (Harrison et al., 1994).

Wie bereits beschrieben ist die Vorderwand der Rathke-Tasche für die Proliferation des Hypophysenvorderlappens verantwortlich. Der Hypophysenvorderlappen führt über Proliferation und Zellveränderungen vermutlich zur Entstehung von Adenomen (Harrison et al., 1994).

Durch diesen gemeinsamen embryologischen Ursprung kann zumindest auch eine gemeinsame oder sich beeinflussende Pathogenese dieser beiden Läsionen angenommen werden (Gao et al., 2016).

Im pathohistologischen Bild liegen die sellären Prozesse eines Adenoms und einer Rathke-Zyste meistens getrennt vor.

Dennoch haben wir in unserem Kollektiv vier Operationsfälle ermittelt, in denen die Rathke-Zyste im Adenom selbst vorlag. Diese Formation könnte dafürsprechen, dass die Koexistenz dieser Läsionen nicht zufällig vorliegt.

1992 beschrieben Ikeda et al. einen Fall einer Rathke-Zyste innerhalb eines Adenoms (Ikeda et al., 1992). Auch Sumida et al. beobachteten 2001 ein solches Vorkommnis (Sumida et al., 2001).

Insbesondere diese Fusionsfälle könnten Informationen darüber liefern, ob eine gemeinsame Pathogenese der Prozesse vorliegt. Die bereits beschriebene Tatsache, dass 16,55% der diagnostizierten Rathke-Zysten mit einem Hypophysenadenom koexistieren, unterstützt die These, dass eine Koexistenz nicht zufällig vorliegt.

4.7.2 Adenom und andere Zysten

Im Vergleich zu Rathke-Zysten treten Kolloid- und Arachnoidalzysten weniger häufig auf. In unserer Datenbank wurden im Untersuchungszeitraum 66 Kolloid- und 21 Arachnoidalzysten diagnostiziert und machen damit 0,41% und 0,13% aller hypophysären Läsionen aus.

Dubuisson et al. ermittelten eine Inzidenz für Arachnoidalzysten von 0,58% bezogen auf alle sellären Läsionen (Dubuisson et al., 2007).

Klinisch sind die meisten Zysten unauffällig oder imponieren wie inaktive Hypophysenadenome (Dubuisson et al., 2007). Auch in unserer Fallserie waren 18 der 44 Fälle inaktiv. Zwölf Fälle gingen mit einer Hyperprolaktinämie einher, wobei die klinischen Symptome vermutlich auf das koexistente Adenom zurückzuführen sind. Dennoch besteht auch die Möglichkeit, dass eine Zyste über den gestörten Dopamintransport vom Hypothalamus zur Hypophyse eine Hyperprolaktinämie hervorrufen kann (Nomikos et al., 1999).

Die Kombination einer Kolloidzyste und eines Adenoms wurde unseres Wissens nach noch nicht beschrieben. Das könnte unter anderem daran liegen, dass Kolloidzysten zu den intermediären Zysten gehören und daher in der Regel räumlich getrennt zu koexistenten Adenomen vorliegen oder eine Operationsindikation nicht gegeben ist. Je nach Ausmaß wird die Kolloidzyste als physiologische intermediäre Zyste interpretiert. In der Literatur werden für Kolloidzysten Größen von 5 bis 15 mm (Nomikos et al., 1999) und 6 bis 21 mm angegeben (Zielinski et al., 2002).

Die Pathogenese von Kolloidzysten ist noch nicht geklärt. Eine Theorie geht davon aus, dass Kolloidzysten durch natürlichen Zelluntergang entstehen. Kleine Zysten formen sich anschließend um diesen Bereich (Zielinski et al., 2002). Eine andere Theorie nimmt an, dass Kolloidzysten aus endokrinen Zellen gebildet werden, die zuvor durch eine vaskuläre Unterversorgung abgestorben sind. Kolloidzysten haben daher keine epitheliale Begrenzung, wodurch eine Abgrenzung zu den kleinen intermediären Zysten gegeben ist, die Epithel ausweisen (Bladowska et al., 2010).

Die Koexistenz von Adenomen und Kolloidzysten ist vermutlich ein zufälliges Aufeinandertreffen beider Läsionen. In unserer Studie lagen 7,57 % der Kolloidzysten des Tumorregisters neben einem Adenom vor.

In den gesichteten pathohistologischen Befunden wurde die Koexistenz als unabhängig beschrieben. Auffällig ist, dass das gemeinsame Auftreten von Kolloidzysten und Adenomen ausschließlich in Operationsfällen diagnostiziert wurde.

Im Hypophysentumorregister wurden von 1990 bis 2018 21 Fälle mit einer Arachnoidalzyste registriert. Zwei (9,52%) dieser Fälle lagen mit einem Adenom vor.

Die Koexistenz von Arachnoidalzysten und Hypophysenadenomen wurde in der Literatur zwar selten, aber dennoch vereinzelt beschrieben (Guzel et al., 2007, Rahimizadeh et al., 1987, Sutton and Vezina, 1974).

Arachnoidalzysten werden je nach Entstehung in verschiedene Typen eingeteilt.

Die meisten Arachnoidalzysten sind angeborene Läsionen, die aufgrund einer unvollständigen Perforation der Lilliequist-Membran entstehen (Guzel et al., 2007). Die zerebrospinale Blutzirkulation wird an dieser unvollständigen Perforation blockiert, wodurch eine Arachnoidalzyste entsteht (Miyajima et al., 2000).

Arachnoidalzysten können aber auch durch das Wachstum einer koexistenten sellären Raumforderung entstehen (Guzel et al., 2007). Die Lilliequist-Membran teilt sich in zwei Arachnoidalblätter, wobei das eine Blatt am Zwischenhirn haftet und das andere an der Verbindung von Mittelhirn und Medulla, der Mesenzephalomembran. Die Mesenzephalomembran hat häufig eine Perforation (Miyajima et al., 2000), wobei eine Zweitläsion (wie z.B. ein Hypophysenadenom) ein Ventil auf dieser Membran darstellen kann (Hasegawa et al., 1991). Über das Teilen der Arachnoidalblätter kann somit eine Zyste aus einem Dach der Zwischenhirnmembran und der Basis der Mesenzephalomembran entstehen. Anhand dieser Theorie kann die Koexistenz von einer Arachnoidalzyste und einem Adenom erklärt werden.

Da Arachnoidalzysten nach diesen beiden Entstehungen klassifiziert werden, schlugen Guzel et al. 2007 vor, eine Kombination der beiden Pathogenesen als weitere Klassifikation zu etablieren.

Dabei wären dann sowohl eine selläre Läsion, als auch eine unvollständige Perforation der Lilliequist-Membran für die Arachnoidalzyste verantwortlich (Guzel et al., 2007).

Um die Lagebeziehung und den Ursprung der beiden Läsionen zu untersuchen, sind entweder Sektionshypophysen oder präoperative röntgenologische Befunde notwendig. Weitere Untersuchungen wären dabei auch sinnvoll, um die Unterschiede der Arachnoidalzysten mit und ohne BegleitleSION zu untersuchen. Angemerkt werden sollte aber auch, dass Arachnoidalzysten benigne Prozesse sind, die häufig nur einer radiologischen Kontrolle bedürfen. Bei chirurgischen Eingriffen wird zudem eine Drainage oder partielle Fensterung angestrebt, sodass es gar nicht zur pathohistologischen Untersuchung kommt oder nur zu einer partiellen (Guzel et al., 2007).

4.8 Adenom und mesenchymale Tumore

Die einzigen mesenchymalen Tumoren, die in unserem Kollektiv mit Adenomen koexistierten, waren Meningeome. Daher werden die übrigen, deutlich seltener vorkommenden mesenchymale Tumore der Hypophyse nicht diskutiert.

Das Meningeom ist der häufigste mesenchymale Tumor in der Hypophyse (Osamura et al., 2017). Es macht dabei ungefähr 5% aller hypophysärer Tumore aus (Saeger et al., 2007b). Bezogen auf das gesamte Gehirn machen Meningeome 15% bis 25% aller zerebralen Neoplasien aus, wobei eine weibliche Dominanz von 2:1 vorliegt (Bondy and Ligon, 1996).

Im Hypophysentumorregister wurden von 1990 bis 2018 150 (0,92% aller Fälle) Meningeome dokumentiert, wobei zwei von diesen maligne waren. Sechs Meningeome (4%) lagen in Koexistenz mit einem Adenom vor.

Definitionsgemäß ist ein Meningeom ein langsam wachsender Tumor mit einer Verbindung zur Dura mater. Aufgebaut ist er aus neoplastischen arachnoidalen Zellen (Osamura et al., 2017).

Epidemiologisch treten Meningeome vermehrt zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade auf (Osamura et al., 2017).

Ähnlich stellt es sich in unserem Kollektiv bei den Fällen von einem Adenom mit einem Meningeom dar. Das Durchschnittsalter lag bei 52,5 Jahren und eine weibliche Prädominanz von 2:1 wurde verzeichnet.

Zur Lagebeziehung des Meningeoms ist ein präoperatives MRT hilfreich, auch wenn ein Meningeom im MRT dem Adenom sehr ähnlich ist (Johnsen et al., 1991) .

Meningeome liegen in der Hypophyse meistens suprasellär mit Kontakt zum planum sphenoidale, tuberculum sellae oder diaphragma sellae (Al-Mefty et al., 1985). Intraselelläre Meningeome werden sehr selten beschrieben.

Auch die von uns selektierten Fälle zeigen ausschließlich Meningeome, die suprasellär liegen, sofern hierzu Informationen vorlagen.

Die Koexistenz von Meningeomen und Adenomen wurde in der Literatur bisher selten beschrieben. Amirjamshidi et al. fanden 2017 in ihrer Literaturrecherche 18 dokumentierte Fälle eines Adenoms und eines Meningeoms (Amirjamshidi et al., 2017). In einer weiteren Arbeit aus 2019 wurden 49 Patientenfälle aus der Literatur mit diesem Befund selektiert (de Vries et al., 2019).

De Vries et al. kamen in ihrer Literaturrecherche dabei zu folgenden Beobachtungen:

Bei der Kombination von einem Meningeom und einem Adenom liegt das Meningeom in 22 von 49 Fällen parasellär, wobei in 13 Fällen ein Übergang zwischen dem Meningeom und Adenom erkennbar war. In drei Fällen konnten die beiden Tumoren in der prädiagnostischen Bildgebung klar getrennt voneinander diagnostiziert werden.

De Vries et al. vermuten, dass ein paraselläres Meningeom eher als ein Adenom diagnostiziert wird, da es durch seine Lage häufiger zur Chiasma-Kompression führen kann (de Vries et al., 2019).

In beiden Literaturarbeiten wurde festgestellt, dass klinische Symptome in den Kombinationsfällen vom Adenom ausgehen (de Vries et al., 2019, Amirjamshidi et al., 2017). Es wurde bisher allerdings nur von einem Fall berichtet, in denen ein Meningeom Symptome eines Adenoms hervorruft (Matsumoto et al., 2001). In diesem Fall lag das Meningeom auch intraselellär, was sehr selten vorkommt.

In unseren Fällen waren alle Adenome klinisch inaktiv.

Bei der Adenomverteilung wurde festgestellt, dass in der Literatur STH-Zelladenome einen großen Anteil (30,6%) bei der Kombination mit einem Meningeom ausmachen.

In unseren selektierten Fällen konnte keine Adenomtyppräferenz festgestellt werden.

Die Pathogenese der Koexistenz eines Adenoms und eines Meningeoms ist unklar.

Da in der Literatur vermehrt STH-Zelladenomen mit Meningeomen in Koexistenz treten, kann angenommen werden, dass Wachstumsfaktoren zur Bildung des Meningeoms führen (Amirjamshidi et al., 2017, Friend et al., 1999). Friend et al. bestätigten 1999, dass STH und IGF-1 die Wachstumsrate von Meningeomen signifikant erhöhen, wobei auch Meningeome vermehrt STH-Rezeptoren ausbilden (Friend et al., 1999). Inwieweit die Stimulation auch suprasellär wirken kann ist allerdings unklar.

Zhu et al. stellten 2019 den Zusammenhang zwischen hypophysären Adenomen und Meningeomen im Zentralnervensystem dar. Dabei wurden aus 8197 hypophysären Adenomen 57 Fälle (0,7%) ermittelt, in denen ein Meningeom vorlag. Die Inzidenz von Meningeomen bei der normalen Bevölkerung (6/100.000) war signifikant niedriger als bei Patienten mit einem hypophysären Adenom (7/1000). Zhu et al. stellten allerdings kein gehäuftes Auftreten von STH-Zelladenomen in der Kombination mit Meningeomen fest. Trotzdem wird ein genetischer Zusammenhang zwischen diesen Läsionen vermutet (Zhu et al., 2019).

Der PI3K/AKT/mTOR Signalweg spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Zellproliferation, des Zellwachstums, der Apoptose und des Metabolismus und damit auch beim intrakraniellen Tumorwachstum und der Entstehung (Pachow et al., 2015, Liang and Slingerland, 2003).

In der Literatur wurde bereits berichtet, dass diese Signalwege sowohl für die Entstehung von Adenomen, als auch von Meningeomen eine Rolle spielen könnten (Li et al., 2017, Pachow et al., 2013).

Zhu et al. untersuchten ihr Kollektiv von koexistenten Meningeomen und Adenomen auf diese Signalwege hin und fanden heraus, dass der mTOR-Signalweg besonders aktiv war. Diese Hochregulation beruht vermutlich auf der schwächeren Expression von MEN1 (Zhu et al., 2019).

Mafficini et al. stellten fest, dass MEN1 den mTOR-Signalweg über die Inhibition von AKT bei neuroendokrinen Tumoren reguliert (Mafficini and Scarpa, 2018).

Dieser tumorpathogenetische Zusammenhang kann in der Therapiewahl von Bedeutung sein. So könnte über eine medikamentöse Therapie der mTOR-Signalweg reguliert werden (Pachow et al., 2015).

Es ist unter diesen Gesichtspunkten möglich, dass die Koexistenz von Meningeomen und Adenomen durch genetische Faktoren begünstigt wird. Wir haben in unserer Studie lediglich

die Fälle betrachtet, in denen das Meningeom eine selläre Lage aufwies. Die Studie von Zhu et al. zeigt jedoch auch, dass Meningeome als primär kraniale Tumore keine enge Lagebeziehung zum Adenom benötigen, um trotzdem gemeinsame pathogenetische Zusammenhänge vermuten zu können (Zhu et al., 2019).

Weitere Studien können sinnvoll sein, um die pathogenetischen Zusammenhänge zu verstehen und damit auch medikamentöse Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Wichtig ist es, sowohl im Falle eines Meningeoms, als auch in dem Fall eines hypophysären Adenoms die mögliche Koexistenz der jeweils anderen Läsion, bezogen auf das Meningeom, auch außerhalb der Hypophyse, zu berücksichtigen.

4.9 Adenom und primäre Entzündungen

Adenome und primäre Entzündungen werden selten in der Literatur beschrieben.

Entzündungen selbst machen weniger als 1% der hypophysären Läsionen aus.

Epidemiologisch sind Frauen mittleren Alters am häufigsten betroffen (Gutenberg et al., 2006).

Diese Beobachtung konnten wir in unserer Studie nur bedingt machen (53.9% Frauen), wobei wir auch ausschließlich die Kombinationsfälle mit Adenomen untersucht haben.

Hierbei besteht in der vorhandenen Literatur eine ähnliche Verteilung (45% Männer, 55 % Frauen) (Sivakoti et al., 2019).

Das Durchschnittsalter lag in unserem Kollektiv bei 49 Jahren, die bisher beschriebenen Fälle in der Literatur beschreiben ein Durchschnittsalter von 44 Jahren (Sivakoti et al., 2019).

Einteilen lassen sich hypophysäre Entzündungen in primäre und sekundäre Entzündungen (Gutenberg et al., 2006). Sekundäre Entzündungen entstehen dabei aus vorbestehenden Läsionen wie z.B. einer Rathke-Zyste. Sekundäre Entzündungen können allerdings auch durch eine bestehende Sarkoidose, Tuberkulose oder Syphilis induziert werden, wobei hier das entzündliche Infiltrat granulomatöser Natur wäre (Sivakoti et al., 2019).

Diese Fälle wurden nicht separat gefiltert, sodass die primären Entzündungen in unserer Studie lediglich nicht in direktem Zusammenhang mit dem Adenom stehen.

Etwa 3% aller Adenome gehen mit einer lymphozytären Infiltration einher, wobei diese in der Regel sekundär ist (Heshmati et al., 1998).

Primäre Entzündungen entstehen vermutlich idiopathisch und werden in lymphozytär und granulomatös eingeteilt (Warmbier, 2020).

Andere Autoren zählen auch die xanthomatöse und nekrotisierende Hypophysitis zu den primären Entzündungen (Sivakoti et al., 2019).

Im Hypophysentumorregister wurden 14 Fälle mit der Kombination eines Adenoms und einer primären Entzündung dokumentiert, wodurch 0,12% aller Adenome mit einer primären Entzündung einhergehen.

Obwohl die Prävalenz auf eine sehr seltene Erscheinung schließen lässt, ist diese Anzahl von Fällen im Vergleich zur vorhandenen Literatur relativ groß (Sivakoti et al., 2019) .

So erstellten Sivakoti et al. in ihrer Studie eine Zusammenfassung der bestehenden Literatur und fanden dabei insgesamt neun Fälle, in denen diese Kombination beschrieben wurde.

Tabelle 59: Literaturangaben zu Adenomen und primären Entzündungen (Sivakoti et al., 2019)

Literaturangabe	Alter [Jahre]	Geschlecht	Adenomtyp	Hypophysitis
(Moskowitz et al., 2006)	43	W	Nullzelladenom	LYH
(Holck and Laursen, 1983)	54	M	Prolaktinzelladenom	GRH
(McConnon et al., 1991)	22	W	Gering granuliertes STH-Zelladenom	LYH
(Cuthbertson et al., 2008)	39	W	ACTH-Zelladenom	LYH
	61	M	Prolaktinzelladenom	LYH

Literaturangabe	Alter [Jahre]	Geschlecht	Adenomtyp	Hypophysitis
(Ballian et al., 2007)	38	W	Nullzelladenom	LYH
(Saeger et al., 2007a)	44	M	ACTH-Zelladenom	GRH
(Mitra and Chakraborty, 2017)	59	W	rezidivierendes Nullzelladenom	GRH
(Sivakoti et al., 2019)	35	M	Gonadotrophes Adenom	GRH

GRH = Granulomatöse Hypophysitis, LYH = Lymphozytäre Hypophysitis

Hierbei koexistierte das Adenom in vier Fällen neben einer granulomatösen und in fünf Fällen neben einer lymphozytären Entzündung. Die Adenome zeigten dabei unterschiedliche Aktivitäten (Sivakoti et al., 2019). Insbesondere präoperativ ist es schwierig, diese Doppelläsionen zu identifizieren, weil sich Entzündungen in der Bildgebung häufig wie Adenome darstellen (Hunn et al., 2014).

In unserem Kollektiv wurden neun lymphozytäre und drei granulomatöse Hypophysitiden neben Adenomen dokumentiert.

In sieben der 14 dokumentierten Fälle war das koexistente Adenom PIT-1-positiv. Dennoch lagen keine Adenomtypen signifikant häufiger vor.

Es gibt verschiedene Theorien, die eine Erklärung für die Koexistenz eines Adenoms und einer primären Hypophysitis liefern sollen.

Holck und Larsen stellten dabei 1983 folgende Theorien auf (Holck and Laursen, 1983):

- Die beiden Läsionen koexistieren zufällig nebeneinander und sind daher auch in ihrer Pathogenese unabhängig.
- Das Adenom induziert die Entstehung der Entzündung.
- Die Entzündung stellt eine Fremdkörperreaktion auf das Adenom dar.

Yamamoto et al. fanden heraus, dass der Transkriptionsfaktor PIT-1 mit Hypophysitiden assoziiert ist (Yamamoto et al., 2020). Da 50% unserer Fälle auch mit einem PIT-1-positiven Adenom einhergingen, kann ein Zusammenhang diskutiert werden. In der Literaturrecherche von Sivakoti et al. waren ein Drittel der koexistenten Adenome PIT-1-positiv (Sivakoti et al., 2019).

In einer weiteren Überlegung kann auch eine Rathke-Zyste die Entzündungsursache sein. Über die Koexistenz von Rathke-Zysten und Adenomen wurde bereits häufiger berichtet (Gao et al., 2016). Dabei wurde auch darüber berichtet, dass es zur Ruptur der Rathke-Zyste kommt und daraus eine Begleitentzündung entsteht (Duan et al., 2017).

Die Zyste kann dabei gänzlich in der Entzündung untergehen und somit eine eigentlich sekundär entstandene Entzündung als primäre Hypophysitis missinterpretiert werden (Saeger et al., 2007a).

Für diese Theorie könnte sprechen, dass auch ein Fall aus dem Tumorregister selektiert wurde, in dem ein Adenom neben einem Xanthogranulom koexistiert. Eine xanthomatöse Entzündung kann aus einer ruptierten Rathke-Zyste entstehen (Duan et al., 2017). Das Xanthogranulom wird als „letzte Stufe der chronischen Entzündung, ausgelöst durch eine Rathke-Zyste“, angesehen (Fujio et al., 2019).

Auch der selektierte Abszess, der als primäre, unabhängige Entzündung von dem Adenom diagnostiziert wurde, kann über diesen Weg entstanden sein. Abszesse in der Hypophyse sind sehr seltene Phänomene (Warmbier, 2020). Fälle in denen primäre Abszesse neben einem Adenom koexistieren, wurden bisher noch nicht beschrieben. Lediglich über Fälle, in denen ein Abszess sekundär aus einem Adenom oder in einem Adenom entstanden ist, wurde berichtet (Hatiboglu et al., 2006, Kuge et al., 2011, Safaee et al., 2016, Zhang et al., 2020).

Zusammenfassend ist die Koexistenz eines Adenoms und einer primären Hypophysitis vermutlich ein zufälliges Ereignis ohne einen direkten Zusammenhang. Eine primäre Hypophysitis entsteht in diesen seltenen Fällen unabhängig vom koexistenten Adenomtyp.

4.10 Schlussfolgerungen

Im Hypophysentumorregister sind ungefähr 70% der Fälle mit einem Hypophysenadenom assoziiert. Von diesen 70% gehen 2,04% mit einer weiteren Läsion einher. In den letzten Jahrzehnten ist dabei ein leichter Anstieg der Diagnosen von Doppelläsionen zu beobachten. Prozentual wurden im Sektionsmaterial (1,61%) mehr Doppelläsionen diagnostiziert als im Operationsmaterial (1,13%).

In der Annahme, dass im unselektierten Sektionsmaterial in 10% bis 14,4% der Fälle ein Hypophysenadenom diagnostiziert wird (Ezzat et al., 2004, Buurman and Saeger, 2006), kann anhand unserer selektierten Daten eine Prävalenz von 11,4% bis 16,3% angenommen werden, dass ein Hypophysenadenom mit einer Zweitläsion einhergeht.

In unserer Studie sind mehr Frauen als Männer von Doppelläsionen betroffen, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 53,8 Jahre.

Gering granulierte Prolaktinzelladenome machen den größten Anteil der Adenome in tumorösen Doppelläsionen aus. 6,03% der gering granulierten Prolaktinzelladenome gehen mit einer Zweitläsion einher.

Doppeladenome machen 16,38% der Doppelläsionen aus. Männer sind signifikant häufiger betroffen als Frauen. Dabei treten bestimmte Adenom- oder Zelllinienkombinationen nicht signifikant häufiger auf. Klinisch zeigen Doppeladenome im Operationsmaterial zu 64,7% Symptome einer Akromegalie, zu 11,8% gehen Doppeladenome mit einem M. Cushing einher.

Seit 2017 werden Doppeladenome in der WHO-Klassifikation endokriner Tumore aufgeführt (Osamura et al., 2017). Unserer Meinung nach könnte die Klassifikation dahingehend überarbeitet werden, dass Doppeladenome nicht mit plurihormonalen Adenomen klassifiziert werden, sondern als eigenständige Entität.

Außerdem sollten auch die Fälle als Doppeladenome gewertet werden, in denen zwei koexistente Läsionen derselben Zelllinie vorliegen, sofern sich im pathohistologischen Material eine eindeutige Trennung der Läsionen nachweisen lässt.

Es bestehen viele Hypothesen bezüglich eines gemeinsamen pathogenetischen Ursprungs von Doppeladenomen, allerdings ist es nach wie vor am wahrscheinlichsten, dass sich Doppeladenome zufällig bilden.

PANCH-Fälle kommen im Tumorregister mit einer Prävalenz von 0,21% vor und machen 14,7% der selektierten Doppelläsionen aus. Das Altersmaximum bei den PANCH-Fällen liegt

bei 43,2 Jahren (Standardabweichung 12,5 Jahre) und Frauen sind signifikant häufiger (78,8%) betroffen als Männer. Das koexistente Adenom ist zu 91,2 % ein PIT-1-positives Adenom und in 82,4% wurde eine Akromegalie diagnostiziert. Pathogenetisch ist ein Zusammenhang wahrscheinlich und am ehesten auf Releasing-Faktoren des Gangliozytoms zurückzuführen (Saeger et al., 1994, Asa et al., 1984a, Kurosaki et al., 2002). In diesen Fällen könnte die Terminologie Adenom mit Gangliozytom Sinn ergeben, auch weil lediglich 5,6% der Gangliozytome im Tumorregister solitär vorliegen.

Adenome und Hinterlappentumore sind im Tumorregister und auch in der Literatur sehr seltene, aber vermutlich unterdiagnostizierte Prozesse. Aufgrund der posterioren Lage des neurohypophysären Tumors wird dieser in einer Operation unter Umständen nicht erkannt. 10% aller Hinterlappentumore des Tumorregisters gehen mit einem koexistenten Adenom einher. Sie sind in neueren Klassifikationen als Untergruppen von Pituitaryadenomen aufgelistet, die TTF-1 exprimieren (Mete et al., 2013). TTF-1 kann an der Regulation von STH und Prolaktin im Vorderlappen beteiligt sein und damit auch an der Differenzierung dieser Tumore (Lee et al., 2007).

Bei einer Metastase in der Hypophyse liegt in 10,7% der Fälle ein koexistentes Adenom vor. In 58% metastasiert der Primärtumor dabei in das Adenom. In Biopsaten liegt diese Quote sogar bei 100%.

Bei einem vorbestehenden Adenom metastasiert der Primärtumor häufiger in das Adenom. Ursächlich dafür ist vermutlich das veränderte Kapillarbett im Adenom, das eine Metastasierung begünstigt. Zudem wird vermutet, dass das Gewebe um das Adenom durch die vorbestehende Läsion eine gewisse Resistenz aufweist (Saeger W., 1985).

Es wurden 73 Kombinationsfälle einer Rathke-Zyste und eines Adenoms dokumentiert. Damit gehen 16,6% aller Rathke-Zysten des Tumorregisters mit einem Adenom einher. Ein gemeinsamer pathogenetischer Zusammenhang ist zu vermuten, auch weil der embryologische Ursprung des Hypophysenvorderlappens und einer Rathke-Zyste in der Rathke-Tasche liegt (Harrison et al., 1994). In weiteren Forschungen können insbesondere die Fälle von Bedeutung sein, in denen eine Rathke-Zyste innerhalb des Adenoms vorliegt (Anteil: 5,5%).

10,9% der Kombinationsfälle aus Rathke-Zysten und Adenomen gehen mit einer xanthomatösen Begleitentzündung einher, die vermutlich durch eine Ruptur der Rathke-Zyste ausgelöst wurde.

Die Kombination einer Kolloidzyste und eines Adenoms wurde unseres Wissenstandes nach noch nicht beschrieben. In unserer Studie lagen 7,57 % der Kolloidzysten des Tumorregisters neben einem Adenom vor.

Die Pathogenese von Kolloidzysten ist ungeklärt, wobei vermutet wird, dass Kolloidzysten durch natürlichen Zelluntergang entstehen. Kleine Zysten formen sich anschließend um diesen Bereich (Zielinski et al., 2002). Die Koexistenz mit einem Adenom ist vermutlich ein zufälliges Ereignis.

Arachnoidalzysten sind sehr seltene Läsionen, die lediglich 0,13% des Tumorregisters ausmachen. In 9,52 % dieser Fälle lag ein koexistentes Adenom vor. Pathogenetisch nimmt man an, dass die Mesenezephalomembran häufig eine Perforation aufweist (Miyajima et al., 2000), wobei eine Zweitläsion (wie z.B. ein Hypophysenadenom) ein Ventil auf dieser Membran darstellen kann (Hasegawa et al., 1991). Über das Teilen der Arachnoidalblätter kann somit eine Zyste aus einem Dach der Zwischenhirnmembran und der Basis der Mesenezephalomembran entstehen.

Als mesenchymale Tumore neben Adenomen wurden ausschließlich Meningeome selektiert. 4% der sellären Meningeome im Tumorregister liegen neben einem Adenom vor. Es gibt Theorien, die eine gemeinsame Tumorregulation vermuten lassen (Zhu et al., 2019). Meningeome sollten dabei allerdings nicht nur als selläre, sondern als intrakranielle Tumore angesehen werden, da in Studien herausgestellt wurde, dass signifikant mehr intrakranielle Meningeome diagnostiziert wurden, wenn ein Hypophysenadenom vorliegt (Zhu et al., 2019).

Primäre Entzündungen neben Adenomen werden in der Literatur selten beschrieben. Im Tumorregister wurden 14 Adenome mit einer primären Entzündung diagnostiziert. 64,3% waren lymphozytär und 21,4 granulomatös. Dabei ist die Koexistenz vermutlich ein zufälliger Prozess. Die einzelnen Fälle eines Xanthogranuloms und eines Abszesses resultieren hingegen möglicherweise auf dem epithelialen Untergang einer koexistenten Läsion wie z.B. einer Rathke-Zyste.

Zusammenfassend ist es in der neurochirurgischen Tätigkeit wichtig, ein Bewusstsein für multiple tumoröse Läsionen zu entwickeln. Hierbei erscheint es besonders sinnvoll, die präoperative Bildgebung auf diese Läsionen hin zu untersuchen und auch bei der Gewebeentnahme mehrere Gewebeproben einzusenden. Dadurch könnte die Dunkelziffer von Doppelläsionen reduziert werden. Besonders wichtig ist dies in den Fällen, in denen eine komplexere anatomische Lage angenommen wird (Adenom und Hinterlappentumor). Multiple Läsionen werden auch in zukünftigen Studien einen wichtigen Anteil daran haben, die pathogenetischen Zusammenhänge einzelner und multipler hypophysärer Läsionen noch besser verstehen zu können.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Mit der Aufnahme von Doppeladenomen in die Tumorklassifikation der WHO von 2017 rückten auch Zweitläsionen neben Adenomen in den Fokus. Ein gemeinsamer pathogenetischer Ursprung kann dabei in manchen Fällen vermutet werden.

Methoden

Als Datenbasis diente das Hypophysentumorregister mit seinen Sektions- und Biopsatfällen aus den Jahren von 1990 bis 2018. Aus diesem Register wurden alle Fälle der Zweitläsionen neben einem Adenom selektiert, gruppiert und anschließend mit SPSS 23 statistisch ausgewertet.

Anschließend wurden die Ergebnisse im Vergleich zur vorhandenen Literatur diskutiert. Epidemiologische Auffälligkeiten und mögliche Hypothesen einer gemeinsamen pathogenetische Entstehung wurden dabei in den Fokus gesetzt.

Ergebnisse

Tumoröse Doppelläsionen mit einem Adenom machen mit 232 Fällen 1,42% des Hypophysentumorregisters aus. 2,04% aller Adenome liegen mit einer Zweitläsion vor. Doppeladenome machen 16,38%, Dreifachadenome 0,86%, PANCH-Fälle 14,66%, Adenome und Hinterlappentumore 2,16%, Adenome und Metastasen 5,17%, Adenome und mesenchymale Tumore 2,59%, Adenome und Zysten 52,16% und Adenome und primäre Entzündungen 6,02% der Doppelläsionen aus. Das mittlere Patientenalter lag bei 53,77 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,51 Jahren. 55,3 % der Patienten waren weiblich und 44,7 männlich. Von 1990 bis 2018 ist dabei ein kontinuierlicher Anstieg der Fallzahlen für tumoröse Doppelläsionen erkennbar.

Diskussion

Doppelläsionen werden vermutlich unterdiagnostiziert und sind die wahrscheinlichste Ursache dafür, wenn sich klinische Symptome nach einer Operation nicht verändern oder das pathohistologische Material nicht mit dem klinischen Befund übereinstimmt.

Pathogenetisch können Doppelläsionen auch für die einzelnen Läsionen Entstehungsmöglichkeiten aufzeigen und stellen einen wichtigen Forschungsbeitrag zur Tumorgenese dar.

Abstract

Introduction

With the inclusion of double adenomas in the WHO tumor classification of 2017, second lesions alongside adenomas also became more relevant. A common pathogenetic origin can be assumed in some cases.

Methods

The German pituitary tumor registry with its autopsy and biopsy cases from 1990 to 2018 served as the database. From this register, all cases of the second lesions along with an adenoma were selected, grouped and then statistically evaluated with SPSS 23.

Afterwards the results were discussed in comparison to the existing literature. The focus was on epidemiological abnormalities and possible hypotheses of a common pathogenetic origin.

Results

Tumorous double lesions with an adenoma make up 1.42% (232 cases) of the German pituitary tumor registry. 2.04% of all adenomas have a second lesion.

Double adenomas account for 16.38%, triple adenomas 0.86%, PANCH cases 14.66%, adenomas and posterior lobe tumors 2.16%, adenomas and metastases 5.17%, adenomas and mesenchymal tumors 2.59%, adenomas and cysts 52.16% and adenomas and primary inflammation made up 6.02% of the double lesions. The mean patient age was 53.77 years with a standard deviation of 18.51 years. 55.3% of the patients were female and 44.7% were male.

From 1990 to 2018 there was a continuous increase in the number of cases for multiple tumorous lesions.

Discussion

Multiple lesions are becoming increasingly important in pathohistological and thus also in preoperative diagnostics. The actual number of double lesions is believed to be higher than that reported in our data and literature. Double lesions are the most likely cause if clinical symptoms do not change after surgery or if the pathohistological material does not match the clinical findings. Multiple lesions can also show possible pathogenetic development for the individual lesions and represent an important research contribution to tumorigenesis.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACTH = Adrenocorticotrophes Hormon
AKT = aktivierte Proteinkinase B
CRH = Corticotropin-releasing Hormone
EDV = Elektronische Datenverarbeitung
FSH = Follikelstimulierendes Hormon
GHF-1 = Growth hormone factor-1
GHRH = Growth hormone releasing hormone
GRH = Granulomatöse Hypophysitis
HER-2 = Human epidermal growth factor receptor 2
IGF-1 = Insuline-like growth factor 1
LH = Luteinisierendes Hormon
LYH = Lymphozytäre Hypophysitis
M = Männlich
M. Cushing = Morbus Cushing
MEN 1 = Multiple Endokrine Neoplasie 1
mRNA = Messenger Ribonukleinsäure
MRT = Magnetresonanztomographie
mTOR = mechanistic Target of Rapamycin
N = Anzahl der Fälle
OP = Operationsmaterial
PANCH = Pituitary adenoma neuronal choristoma
PI3K = Phosphoinositid-3-Kinasen
PIT-1= pituitary protein transcription factor
Sek = Sektionsmaterial
SF-1= Steroidogenic factor 1
STH = Somatotrophes Hormon
TSH = Thyreoideastimulierendes Hormon
W = Weiblich
WHO = World Health Organization

7 Literaturverzeichnis

- AFLOREI, E. D. & KORBONITS, M. 2014. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*, 117, 379-94.
- AL-DAHMANI, K., MOHAMMAD, S., IMRAN, F., THERIAULT, C., DOUCETTE, S., ZWICKER, D., YIP, C. E., CLARKE, D. B. & IMRAN, S. A. 2016. Sellar Masses: An Epidemiological Study. *Can J Neurol Sci*, 43, 291-7.
- AL-MEFTY, O., HOLOUBI, A., RIFAI, A. & FOX, J. L. 1985. Microsurgical removal of suprasellar meningiomas. *Neurosurgery*, 16, 364-72.
- ALAHMADI, H., LEE, D., WILSON, J. R., HAYHURST, C., METE, O., GENTILI, F., ASA, S. L. & ZADEH, G. 2012. Clinical features of silent corticotroph adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 154, 1493-8.
- AMIRJAMSHIDI, A., MORTAZAVI, S. A., SHIRANI, M., SAEEDINIA, S. & HANIF, H. 2017. 'Coexisting pituitary adenoma and suprasellar meningioma-a coincidence or causation effect: report of two cases and review of the literature'. *J Surg Case Rep*, 2017, rjx039.
- ANDRIOLI, M., PECORI GIRALDI, F., LOSA, M., TERRENI, M., INVITTI, C. & CAVAGNINI, F. 2010. Cushing's disease due to double pituitary ACTH-secreting adenomas: the first case report. *Endocr J*, 57, 833-7.
- ANNEGERS, J. F., COULAM, C. B., ABBOUD, C. F., LAWS, E. R., JR. & KURLAND, L. T. 1978. Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935--1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age. *Mayo Clin Proc*, 53, 641-3.
- ARAUJO-CASTRO, M., BERROCAL, V. R. & PASCUAL-CORRALES, E. 2020. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)*.
- ASA, S. L. & EZZAT, S. 1998. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev*, 19, 798-827.
- ASA, S. L. & EZZAT, S. 2009. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*, 4, 97-126.
- ASA, S. L., KOVACS, K., TINDALL, G. T., BARROW, D. L., HORVATH, E. & VECSEI, P. 1984a. Cushing's disease associated with an intrasellar gangliocytoma producing corticotrophin-releasing factor. *Ann Intern Med*, 101, 789-93.
- ASA, S. L., KUCHARCZYK, W. & EZZAT, S. 2017. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer*, 24, C1-C4.

- ASA, S. L. & METE, O. 2014. A history of pituitary pathology. *Endocr Pathol*, 25, 6-11.
- ASA, S. L., SCHEITHAUER, B. W., BILBAO, J. M., HORVATH, E., RYAN, N., KOVACS, K., RANDALL, R. V., LAWS, E. R., JR., SINGER, W., LINFOOT, J. A. & ET AL. 1984b. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab*, 58, 796-803.
- ATALLAH-YUNES, S. A., CLARK, J., SAMANANI, S. & SOE, M. 2019. Small Cell Lung Cancer with Pituitary Metastasis Presenting as Secondary Adrenal Insufficiency: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*, 20, 207-211.
- BABU, R., BACK, A. G., KOMISAROW, J. M., OWENS, T. R., CUMMINGS, T. J. & BRITZ, G. W. 2013. Symptomatic Rathke's cleft cyst with a co-existing pituitary tumor; Brief review of the literature. *Asian J Neurosurg*, 8, 183-7.
- BALLIAN, N., CHRISOULIDOU, A., NOMIKOS, P., SAMARA, C., KONTOGEORGOS, G. & KALTSAS, G. A. 2007. Hypophysitis superimposed on a non-functioning pituitary adenoma: diagnostic clinical, endocrine, and radiologic features. *J Endocrinol Invest*, 30, 677-83.
- BAYSEFER, A., GEZEN, F., KAYALI, H., ERDOGAN, E., TIMURKAYNAK, E. & CELASUN, B. 1997. Intracellular gangliocytoma resembling pituitary adenoma. *Minim Invasive Neurosurg*, 40, 107-9.
- BLADOWSKA, J., BEDNAREK-TUPIKOWSKA, G., BIEL, A. & SASIADEK, M. 2010. Colloid cyst of the pituitary gland: Case report and literature review. *Pol J Radiol*, 75, 88-93.
- BODI, I., MARTIN, A. J., CONNOR, S. E., THOMAS, N. W. & LANTOS, P. L. 2002. Mixed pituitary gangliocytoma/adenoma (prolactinoma) with histogenetic implications. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 28, 252-5.
- BONDY, M. & LIGON, B. L. 1996. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol*, 29, 197-205.
- BRET, P., JOUVET, A., MADARASSY, G., GUYOTAT, J. & TROUILLAS, J. 2001. Visceral cancer metastasis to pituitary adenoma: report of two cases. *Surg Neurol*, 55, 284-90.
- BRUE, T., PELLEGRINI, I., PRIOU, A., MORANGE, I. & JAQUET, P. 1992. Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. *Horm Res*, 38, 84-9.
- BUDAN, R. M. & GEORGESCU, C. E. 2016. Multiple Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 1.

- BUURMAN, H. & SAEGER, W. 2006. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*, 154, 753-8.
- CAMPBELL, B. A., JHAMB, A., MAGUIRE, J. A., TOYOTA, B. & MA, R. 2009. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol*, 32, 73-85.
- CASTLE-KIRSZBAUM, M., GOLDSCHLAGER, T., HO, B., WANG, Y. Y. & KING, J. 2018. Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature. *Pituitary*, 21, 463-473.
- CATUREGLI, P., NEWSCHAFER, C., OLIVI, A., POMPER, M. G., BURGER, P. C. & ROSE, N. R. 2005. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*, 26, 599-614.
- CAUFRIEZ, A., DESIR, D., SZYPER, M., ROBYN, C. & COPINSCHI, G. 1981. Prolactin secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 53, 843-6.
- CHAO, J. C., REYES, C. V. & CHINOY, M. 1991. Null cell adenoma of the pituitary gland. *South Med J*, 84, 1239-42.
- CHEN, J., SCHMIDT, R. E. & DAHIYA, S. 2019. Pituitary Adenoma in Pediatric and Adolescent Populations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 78, 626-632.
- CHESNOKOVA, V., KOVACS, K., CASTRO, A. V., ZONIS, S. & MELMED, S. 2005. Pituitary hypoplasia in Pttg^{-/-} mice is protective for Rb^{+/-} pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol*, 19, 2371-9.
- CHIANG, M. F., BROCK, M. & PATT, S. 1990. Pituitary metastases. *Neurochirurgia (Stuttg)*, 33, 127-31.
- COLLAZO-GUTIERREZ, N., DE JESUS, O., VILLAMIL-JARAUTA, M., ALVARADO, M., GONZALEZ, L., RAMIREZ, M. & CARLO-CHEVERE, V. J. 2019. Double Pituitary Adenomas with Synchronous Somatotroph and Corticotroph Clinical Presentation of Acromegaly and Cushing's Disease. *World Neurosurg*, 132, 161-164.
- COSTELLO, R. T. 1936. Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland. *Am J Pathol*, 12, 205-216.
- COVINGTON, M. F., CHIN, S. S. & OSBORN, A. G. 2011. Pituicytoma, spindle cell oncocytoma, and granular cell tumor: clarification and meta-analysis of the world literature since 1893. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, 2067-72.
- COVINGTON MF, C. S., OSBORN AG 2011. Pituicytoma, spindle cell oncocytoma, and granular cell tumor: clarification and meta-analysis of the world literature since 1893. *Am J Neuroradiol*, 32, 2067-72.

- CROWLEY, R. K., AL-DERAZI, Y., LYNCH, K., RAWLUK, D., THOMPSON, C. J., FARRELL, M. & AGHA, A. 2012. Acromegaly associated with gangliocytoma. *Ir J Med Sci*, 181, 353-5.
- CUTHBERTSON, D. J., RITCHIE, D., CROOKS, D., MAIN, G., SMITH, C., VORA, J., ELJAMEL, M. S. & LEESE, G. P. 2008. Lymphocytic hypophysitis occurring simultaneously with a functioning pituitary adenoma. *Endocr J*, 55, 729-35.
- DAGHIGHI, M. H., SEIFAR, F., PARVIZ, A., POUREISA, M., HAJIBONABI, F., DAGHIGHI, S. & GOLSHAN, R. 2019. The Effect of Females' Reproductive Factors on Pituitary Gland Size in Women at Reproductive Age. *Medicina (Kaunas)*, 55.
- DE OLIVEIRA ANDRADE, L. J., SANTOS FRANCA, L., SANTOS FRANCA, L. & CORDEIRO DE ALMEIDA, M. A. 2010. Double pituitary prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 4848-9.
- DE VRIES, F., LOBATTO, D. J., ZAMANIPOOR NAJAFABADI, A. H., KLEIJWEGT, M. C., VERSTEGEN, M. J. T., SCHUTTE, P. J., BIERMASZ, N. R. & VAN FURTH, W. R. 2019. Unexpected concomitant pituitary adenoma and suprasellar meningioma: a case report and review of the literature. *Br J Neurosurg*, 1-5.
- DEKKERS, O. M., HORVATH-PUHO, E., JORGENSEN, J. O., CANNEGIETER, S. C., EHRENSTEIN, V., VANDENBROUCKE, J. P., PEREIRA, A. M. & SORENSEN, H. T. 2013. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 2277-84.
- DUAN, K., ASA, S. L., WINER, D., GELAREH, Z., GENTILI, F. & METE, O. 2017. Xanthomatous Hypophysitis Is Associated with Ruptured Rathke's Cleft Cyst. *Endocr Pathol*, 28, 83-90.
- DUBUISSON, A. S., STEVENAERT, A., MARTIN, D. H. & FLANDROY, P. P. 2007. Intracellular arachnoid cysts. *Neurosurgery*, 61, 505-13; discussion 513.
- DUTTA, D., MUNSHI, A., GUPTA, T., NAIR, P. & JALALI, R. 2008. Pituitary Adenoma Neuronal Choristoma -- The PANCH syndrome. *Acta Oncol*, 47, 1611-3.
- ESTEVES, C., NEVES, C., AUGUSTO, L., MENEZES, J., PEREIRA, J., BERNARDES, I., FONSECA, J. & CARVALHO, D. 2015. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. *Pituitary*, 18, 777-81.
- EZZAT, S., ASA, S. L., COULDWELL, W. T., BARR, C. E., DODGE, W. E., VANCE, M. L. & MCCUTCHEON, I. E. 2004. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, 101, 613-9.
- FAGER, C. A. & CARTER, H. 1966. Intracellular epithelial cysts. *J Neurosurg*, 24, 77-81.

- FASSETT, D. R. & COULDWELL, W. T. 2004. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*, 16, E8.
- FRIEND, K. E., RADINSKY, R. & MCCUTCHEON, I. E. 1999. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist. *J Neurosurg*, 91, 93-9.
- FUJIO, S., TAKAJO, T., KINOSHITA, Y., HANAYA, R., ARIMURA, H., SUGATA, J., SUGATA, S., BOHARA, M., HIRAKI, T., YOSHIMOTO, K. & ARITA, K. 2019. Sellar Xanthogranuloma: A Quest Based on Nine Cases Assessed with an Anterior Pituitary Provocation Test. *World Neurosurg*, 130, e150-e159.
- GANONG, W. F. 2000. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 27, 422-7.
- GAO, M., AN, Y., HUANG, Z., NIU, J., YUAN, X., BAI, Y. & GUO, L. 2016. The Coexistence of Rathke Cleft Cyst and Pituitary Adenoma. *J Craniofac Surg*, 27, e128-30.
- GEJMAN, R., SWEARINGEN, B. & HEDLEY-WHYTE, E. T. 2008. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol*, 39, 758-66.
- GEZER, E., SELEK, A., CETINARSLAN, B., CANTURK, Z., TARKUN, I. & CEYLAN, S. 2019. The coexistence of infundibular pituicytoma and Cushing's disease due to pituitary adenoma: A case report. *Endocr Regul*, 53, 263-267.
- GONZALEZ, A., SAINDANE, A. M., NEIL, S., OYESIKU, N. M. & IOACHIMESCU, A. G. 2019. The Intriguing Case of a Double Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*.
- GOUDIE, R. B. & PINKERTON, P. H. 1962. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol*, 83, 584-5.
- GRAMS, A. E., GEMPT, J., STAHL, A. & FORSCHLER, A. 2010. Female pituitary size in relation to age and hormonal factors. *Neuroendocrinology*, 92, 128-32.
- GUTENBERG, A., HANS, V., PUCHNER, M. J., KREUTZER, J., BRUCK, W., CATUREGLI, P. & BUCHFELDER, M. 2006. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol*, 155, 101-7.
- GUZEL, A., ER, U., TATLI, M., UZUNLAR, A. K., BELEN, D. & BAVBEK, M. 2007. Pituitary adenoma coexisting with a suprasellar arachnoid cyst. *Turk Neurosurg*, 17, 138-41.
- HABU, M., TOKIMURA, H., HIRANO, H., YASUDA, S., NAGATOMO, Y., IWAI, Y., KAWAGISHI, J., TATEWAKI, K., YUNOUE, S., CAMPOS, F., KINOSHITA, Y.,

- SHIMATSU, A., TERAMOTO, A. & ARITA, K. 2015. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg*, 123, 998-1007.
- HAMILTON, D. K., VANCE, M. L., BOULOS, P. T. & LAWS, E. R. 2005. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary*, 8, 53-60.
- HARRISON, M. J., MORGELLO, S. & POST, K. D. 1994. Epithelial cystic lesions of the sellar and parasellar region: a continuum of ectodermal derivatives? *J Neurosurg*, 80, 1018-25.
- HASEGAWA, M., YAMASHIMA, T., YAMASHITA, J. & KURODA, E. 1991. Symptomatic intrasellar arachnoid cyst: case report. *Surg Neurol*, 35, 355-9.
- HATIBOGLU, M. A., IPLIKCIOGLU, A. C. & OZCAN, D. 2006. Abscess formation within invasive pituitary adenoma. *J Clin Neurosci*, 13, 774-7.
- HESHMATI, H. M., KUJAS, M., CASANOVA, S., WOLLAN, P. C., RACADOT, J., VAN EFFENTERRE, R., DEROME, P. J. & TURPIN, G. 1998. Prevalence of lymphocytic infiltrate in 1400 pituitary adenomas. *Endocr J*, 45, 357-61.
- HINUMA, S., HABATA, Y., FUJII, R., KAWAMATA, Y., HOSOYA, M., FUKUSUMI, S., KITADA, C., MASUO, Y., ASANO, T., MATSUMOTO, H., SEKIGUCHI, M., KUROKAWA, T., NISHIMURA, O., ONDA, H. & FUJINO, M. 1998. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature*, 393, 272-6.
- HO, D. M., HSU, C. Y., TING, L. T. & CHIANG, H. 2001. Plurihormonal pituitary adenomas: immunostaining of all pituitary hormones is mandatory for correct classification. *Histopathology*, 39, 310-9.
- HOELLIG, A., NIEHUSMANN, P., FLACKE, S. & KRISTOF, R. A. 2009. Metastasis to pituitary adenoma: case report and review of the literature. *Cent Eur Neurosurg*, 70, 149-53.
- HOLCK, S. & LAURSEN, H. 1983. Prolactinoma coexistent with granulomatous hypophysitis. *Acta Neuropathol*, 61, 253-7.
- HONEGGER, J. 2019. Entzündliche Erkrankungen der Hypophyse. In: PETERSENN, S. (ed.) *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. Bremen: UNI-MED.
- HORVATH, E., KOVACS, K., TRAN, A. & SCHEITHAUER, B. W. 2000. Ganglion cells in the posterior pituitary: result of ectopia or transdifferentiation? *Acta Neuropathol*, 100, 106-10.
- HOUCK, W. A., OLSON, K. B. & HORTON, J. 1970. Clinical features of tumor metastasis to the pituitary. *Cancer*, 26, 656-9.

- HUANG, B. Y. & CASTILLO, M. 2005. Nonadenomatous tumors of the pituitary and sella turcica. *Top Magn Reson Imaging*, 16, 289-99.
- HUNN, B. H., MARTIN, W. G., SIMPSON, S., JR. & MCLEAN, C. A. 2014. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary*, 17, 357-65.
- IACOVAZZO, D., BIANCHI, A., LUGLI, F., MILARDI, D., GIAMPIETRO, A., LUCCICORDISCO, E., DOGLIETTO, F., LAURIOLA, L. & DE MARINIS, L. 2013. Double pituitary adenomas. *Endocrine*, 43, 452-7.
- IKEDA, H., YOSHIMOTO, T. & KATAKURA, R. 1992. A case of Rathke's cleft cyst within a pituitary adenoma presenting with acromegaly--do "transitional cell tumors of the pituitary gland" really exist? *Acta Neuropathol*, 83, 211-5.
- JASTANIA, R. A., ALSAAD, K. O., AL-SHRAIM, M., KOVACS, K. & ASA, S. L. 2005. Double adenomas of the pituitary: transcription factors Pit-1, T-pit, and SF-1 identify cyto genesis and differentiation. *Endocr Pathol*, 16, 187-94.
- JAVANBAKHT, A., D'APUZZO, M., BADIE, B. & SALEHIAN, B. 2018. Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocr Connect*.
- JOHNSEN, D. E., WOODRUFF, W. W., ALLEN, I. S., CERA, P. J., FUNKHOUSER, G. R. & COLEMAN, L. L. 1991. MR imaging of the sellar and juxtase llar regions. *Radiographics*, 11, 727-58.
- KANNAN, S., STAUGAITIS, S. M., WEIL, R. J. & HATIPOGLU, B. 2012. A rare corticotroph-secreting tumor with coexisting prolactin and growth hormone staining cells. *Case Rep Endocrinol*, 2012, 529730.
- KARAVITAKI, N., SCHEITHAUER, B. W., WATT, J., ANSORGE, O., MOSCHOPOULOS, M., LLAGUNO, A. V. & WASS, J. A. 2008. Collision lesions of the sella: co-existence of craniopharyngioma with gonadotroph adenoma and of Rathke's cleft cyst with corticotroph adenoma. *Pituitary*, 11, 317-23.
- KARAVITAKI, N. & WASS, J. A. 2009. Non-adenomatous pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23, 651-65.
- KATZNELSON, L., LAWS, E. R., JR., MELMED, S., MOLITCH, M. E., MURAD, M. H., UTZ, A., WASS, J. A. & ENDOCRINE, S. 2014. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 3933-51.
- KIM, K., YAMADA, S., USUI, M. & SANO, T. 2004. Preoperative identification of clearly separated double pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 26-30.

- KIM, Y. H., LEE, B. J., LEE, K. J. & CHO, J. H. 2012. A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance. *J Korean Neurosurg Soc*, 51, 94-7.
- KIYONO, H. 1926. Die Histopathologie der Hypophyse. *Virchows Arch A*, 259, 388-465.
- KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K. & LOPES, M. B. 2013. Update on hypophysitis and TTF-1 expressing sellar region masses. *Brain Pathol*, 23, 495-514.
- KOMNINOS, J., VLASSOPOULOU, V., PROTOPAPA, D., KORFIAS, S., KONTAGEORGOS, G., SAKAS, D. E. & THALASSINOS, N. C. 2004. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 574-80.
- KONTAGEORGOS, G., KOVACS, K., HORVATH, E. & SCHEITHAUER, B. W. 1991. Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospective autopsy study with clinical implications. *J Neurosurg*, 74, 243-7.
- KONTAGEORGOS, G., MOUROUTI, G., KYRODIMOU, E., LIAPI-AVGERI, G. & PARASI, E. 2006. Ganglion cell containing pituitary adenomas: signs of neuronal differentiation in adenoma cells. *Acta Neuropathol*, 112, 21-8.
- KONTAGEORGOS, G., SCHEITHAUER, B. W., HORVATH, E., KOVACS, K., LLOYD, R. V., SMYTH, H. S. & ROLOGIS, D. 1992. Double adenomas of the pituitary: a clinicopathological study of 11 tumors. *Neurosurgery*, 31, 840-9; discussion 849.
- KOUTOUROUSIOU, M., KONTAGEORGOS, G., WESSELING, P., GROTENHUIS, A. J. & SERETIS, A. 2010. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature. *Pituitary*, 13, 8-17.
- KRAMER, C. K., FERREIRA, N., SILVEIRO, S. P., GROSS, J. L., DORA, J. M. & AZEVEDO, M. J. 2010. Pituitary gland metastasis from renal cell carcinoma presented as a non-functioning macroadenoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54, 498-501.
- KRAUS, E. 1914. Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.*, 58, 159-210.
- KUGE, A., SATO, S., TAKEMURA, S., SAKURADA, K., KONDO, R. & KAYAMA, T. 2011. Abscess formation associated with pituitary adenoma: A case report: Changes in the MRI appearance of pituitary adenoma before and after abscess formation. *Surg Neurol Int*, 2, 3.

- KUROSAKI, M., SAEGER, W. & LUDECKE, D. K. 2002. Intracellular gangliocytomas associated with acromegaly. *Brain Tumor Pathol*, 19, 63-7.
- LANSANG, C., CHITAIA, N., SIMPSON, N. E. & KENNEDY, L. 2005. Serum IGF-1 in treated acromegaly - how normal is "normal"? *Pituitary*, 8, 135-8.
- LAWAY, B. A. & MIR, S. A. 2013. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab*, 17, 996-1004.
- LEE, E. B., TIHAN, T., SCHEITHAUER, B. W., ZHANG, P. J. & GONATAS, N. K. 2009. Thyroid transcription factor 1 expression in sellar tumors: a histogenetic marker? *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 482-8.
- LEE, M. H., MCKELVIE, P., KRISHNAMURTHY, B., WANG, Y. Y. & CAPUTO, C. 2017. An intrasellar pituitary adenoma-gangliocytoma presenting as acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017.
- LEE, N. O., SON, Y. J., KIM, J. G., HA, C. M., YUN, C. H., LIM, H. L., PARK, J. W., D'ELIA, A. V., DAMANTE, G. & LEE, B. J. 2007. TTF-1 regulates growth hormone and prolactin transcription in the anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun*, 362, 193-199.
- LI, J., LI, C., WANG, J., SONG, G., ZHAO, Z., WANG, H., WANG, W., LI, H., LI, Z., MIAO, Y., LI, G. & ZHANG, Y. 2017. Genome-wide analysis of differentially expressed lncRNAs and mRNAs in primary gonadotrophin adenomas by RNA-seq. *Oncotarget*, 8, 4585-4606.
- LIANG, J. & SLINGERLAND, J. M. 2003. Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression. *Cell Cycle*, 2, 339-45.
- LIEB, J. M. & AHLHELM, F. J. 2017. [Tumors of the sellar region]. *Radiologe*, 57, 740-747.
- LOPES, M. B., SLOAN, E. & POLDER, J. 2017. Mixed Gangliocytoma-Pituitary Adenoma: Insights on the Pathogenesis of a Rare Sellar Tumor. *Am J Surg Pathol*, 41, 586-595.
- LOUIS DN, O. H., WIESTLER OD, ET AL. 2016. WHO Classification of Tumours of the syndrome: Results of operative management. WHO.
- MAFFICINI, A. & SCARPA, A. 2018. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. *J Endocrinol*, 236, R161-R167.
- MAGIAKOU, M. A. & CHROUSOS, G. P. 2002. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. *J Endocrinol Invest*, 25, 181-94.

- MAHDI, E. S., WEBB, R. L. & WHITEHEAD, M. T. 2019. Prevalence of pituitary cysts in children using modern magnetic resonance imaging techniques. *Pediatr Radiol*, 49, 1781-1787.
- MANGUSSI-GOMES, J., GENTIL, A. F., FILIPPI, R. Z., MOMESSO, R. A., HANDFAS, B. W., RADVANY, J., BALSALOBRE, L. & STAMM, A. C. 2019. Sellar and suprasellar arachnoid cyst. *Einstein (Sao Paulo)*, 17, eAI4269.
- MANSOOR, Q., CAREY, P. E. & ADAMS, W. 2012. A rare ophthalmic presentation of pituitary metastases. *BMJ Case Rep*, 2012.
- MATSUMOTO, S., HAYASE, M., IMAMURA, H., ODA, Y., KIKUCHI, H., KATAYAMA, M. & ISHIHARA, T. 2001. [A case of intrasellar meningioma mimicking pituitary adenoma]. *No Shinkei Geka*, 29, 551-7.
- MATSUNO, A. & NAGASHIMA, T. 2001. Prolactin-secreting gangliocytoma. *J Neurosurg*, 95, 167-8.
- MATYJA, E., MAKSYMOWICZ, M., GRAJKOWSKA, W., ZIELINSKI, G., KUNICKI, J., BONICKI, W., WITEK, P. & NAGANSKA, E. 2015. Ganglion cell tumours in the sella turcica in close morphological connection with pituitary adenomas. *Folia Neuropathol*, 53, 203-18.
- MAZARAKIS, N., KONTOGEORGOS, G., KOVACS, K., HORVATH, E., BORBOLI, N. & PIADITIS, G. 2001. Composite somatotroph--ACTH-immunoreactive pituitary adenoma with transformation of hyperplasia to adenoma. *Pituitary*, 4, 215-21.
- MCCONNON, J. K., SMYTH, H. S. & HORVATH, E. 1991. A case of sparsely granulated growth hormone cell adenoma associated with lymphocytic hypophysitis. *J Endocrinol Invest*, 14, 691-6.
- MELMED, S. 2003. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest*, 112, 1603-18.
- METE, O., ALSHAIKH, O. M., CINTOSUN, A., EZZAT, S. & ASA, S. L. 2018. Synchronous Multiple Pituitary Neuroendocrine Tumors of Different Cell Lineages. *Endocr Pathol*, 29, 332-338.
- METE, O., ALSHAIKH, O.M., CINTOSUN, A., EZZAT, S., ASA, S.L. 2018. Synchronous Multiple Pituitary Neuroendocrine Tumors of Different Cell Lineages.
- METE, O. & ASA, S. L. 2012. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Brain Pathol*, 22, 443-53.
- METE, O. & LOPES, M. B. 2017. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*, 28, 228-243.

- METE, O., LOPES, M. B. & ASA, S. L. 2013. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituicytoma. *Am J Surg Pathol*, 37, 1694-9.
- MIKAMI, S., KAMEYAMA, K., TAKAHASHI, S., YOSHIDA, K., KAWASE, T., SANO, T. & MUKAI, M. 2008. Combined gangliocytoma and prolactinoma of the pituitary gland. *Endocr Pathol*, 19, 117-21.
- MITRA, S. & CHAKRABORTY, H. 2017. Intratumoral granulomatous reaction in recurrent pituitary adenoma: A unique presentation. *J Cancer Res Ther*, 13, 580-582.
- MIYAJIMA, M., ARAI, H., OKUDA, O., HISHII, M., NAKANISHI, H. & SATO, K. 2000. Possible origin of suprasellar arachnoid cysts: neuroimaging and neurosurgical observations in nine cases. *J Neurosurg*, 93, 62-7.
- MOLINATTI, P. A., SCHEITHAUER, B. W., RANDALL, R. V. & LAWS, E. R., JR. 1985. Metastasis to pituitary adenoma. *Arch Pathol Lab Med*, 109, 287-9.
- MOLITCH, M. E. 2009. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23, 667-75.
- MOSKOWITZ, S. I., HAMRAHIAN, A., PRAYSON, R. A., PINEYRO, M., LORENZ, R. R. & WEIL, R. J. 2006. Concurrent lymphocytic hypophysitis and pituitary adenoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*, 105, 309-14.
- MU, Q., YU, J., QU, L., HU, X., GAO, H., LIU, P., ZHENG, X., SUN, Y. & HUANG, H. 2015. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: two case reports and a review of the literature. *Mol Med Rep*, 12, 871-6.
- MUKHERJEE, J. J., ISLAM, N., KALTSAS, G., LOWE, D. G., CHARLESWORTH, M., AFSHAR, F., TRAINER, P. J., MONSON, J. P., BESSER, G. M. & GROSSMAN, A. B. 1997. Clinical, radiological and pathological features of patients with Rathke's cleft cysts: tumors that may recur. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2357-62.
- MÜLLER, W. 1959. Über das gemeinsame Vorkommen eines Hypophysenadenoms mit einem Gangliocytom in zwei Fällen. Ein Beitrag zur Frage der Neurosekretion. . *Acta Neurochir (Wien)*, 7, 13-29.
- NEIDERT, M. C., LESKE, H., BURKHARDT, J. K., KOLLIAS, S. S., CAPPER, D., SCHRIMPF, D., REGLI, L. & RUSHING, E. J. 2016a. Synchronous pituitary adenoma and pituicytoma. *Hum Pathol*, 47, 138-43.
- NEIDERT, M. C., REGLI, L. & RUSHING, E. 2016b. Coexisting pituicytoma and pituitary adenoma; a second coincidence?-reply. *Hum Pathol*, 55, 205-6.

- NISHIO, S., MIZUNO, J., BARROW, D. L., TAKEI, Y. & TINDALL, G. T. 1987. Pituitary tumors composed of adenohypophysial adenoma and Rathke's cleft cyst elements: a clinicopathological study. *Neurosurgery*, 21, 371-7.
- NISHIOKA, H., INOSHITA, N., METE, O., ASA, S. L., HAYASHI, K., TAKESHITA, A., FUKUHARA, N., YAMAGUCHI-OKADA, M., TAKEUCHI, Y. & YAMADA, S. 2015. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*, 26, 349-55.
- NIU, Y. J., WEN, Y. T., SHEN, W. W., DENG, L., LIU, L. L. & ZHANG, H. L. 2014. Risk factors for bone metastasis in patients with primary lung cancer: study protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 4, e005202.
- NOH, S. J., AHN, J. Y., LEE, K. S. & KIM, S. H. 2007. Pituitary adenoma and concomitant Rathke's cleft cyst. *Acta Neurochir (Wien)*, 149, 1223-8.
- NOMIKOS, P., BUCHFELDER, M. & FAHLBUSCH, R. 1999. Intra- and suprasellar colloid cysts. *Pituitary*, 2, 123-6.
- OGANDO-RIVAS, E., ALALADE, A. F., BOATEY, J. & SCHWARTZ, T. H. 2017. Double pituitary adenomas are most commonly associated with GH- and ACTH-secreting tumors: systematic review of the literature. *Pituitary*, 20, 702-708.
- OSAMURA, R. Y., LOPES, M. B. S., GROSSMANN, A., KONTOGEORGOS, G. & TROUILLAS, J. 2017. WHO classification of tumours of the pituitary. In: LLOYD, R. V., OSAMURA, R. Y., KLÖPPEL, G., ROSAI, J. (ed.) *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- PACHOW, D., ANDRAE, N., KLIESE, N., ANGENSTEIN, F., STORK, O., WILISCH-NEUMANN, A., KIRCHES, E. & MAWRIN, C. 2013. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res*, 19, 1180-9.
- PACHOW, D., WICK, W., GUTMANN, D. H. & MAWRIN, C. 2015. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms. *Neuro Oncol*, 17, 189-99.
- PARK, Y., KIM, H., KIM, E. H., SUH, C. O. & LEE, S. 2016. Effective Treatment of Solitary Pituitary Metastasis with Panhypopituitarism in HER2-Positive Breast Cancer by Lapatinib. *Cancer Res Treat*, 48, 403-8.
- PUCHNER, M. J., LUDECKE, D. K., VALDUEZA, J. M., SAEGER, W., WILLIG, R. P., STALLA, G. K. & ODINK, R. J. 1993. Cushing's disease in a child caused by a corticotropin-releasing hormone-secreting intrasellar gangliocytoma associated with an adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenoma. *Neurosurgery*, 33, 920-4; discussion 924-5.

- QIAO, N., YE, Z., WANG, Y., LI, S., MAO, Y., BAO, W., CHE, X., QIN, Z., XU, W., SHEN, M., CHEN, H., SHOU, X. & ZHAO, Y. 2014. Gangliocytomas in the sellar region. *Clin Neurol Neurosurg*, 126, 156-61.
- RAHIMIZADEH, A., KAGHAZCHI, M. & HADDADIAN, K. 1987. Coincidence of an arachnoid cyst of the middle fossa and a pituitary adenoma. *Neurosurgery*, 21, 261-2.
- RATLIFF, J. K. & OLDFIELD, E. H. 2000. Multiple pituitary adenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg*, 93, 753-61.
- RICHER, M. & KEITH, J. 2016. Coexisting pituicytoma and pituitary adenoma: a second coincidence? *Hum Pathol*, 55, 204-5.
- ROMEIS, B. 1940. Hypophyse. *Ed. 1*. Berlin: Springer.
- RONCAROLI F, S. B., CENACCHI G, ET AL. 2002. "Spindle cell onkozytoma" of the adenohypophysis: a tumor of folliculostellate cells? *Am J Surg Pathol*. 26.
- SAEGER, W. 2016a. Hypophyse. *Pathologie - Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. Heidelberg: Amann, K., Kain, R., Klöppel, G.
- SAEGER, W. 2016b. [Hypophysitis : Types and differential diagnosis]. *Pathologe*, 37, 230-7.
- SAEGER, W., HOFMANN, B. M., BUSLEI, R. & BUCHFELDER, M. 2007a. Silent ACTH cell adenoma in coincidence with granulomatous hypophysitis--a case report. *Pathol Res Pract*, 203, 221-5.
- SAEGER, W., LÜDECKE, D. & LOSA, M. 1997a. Kombinierte neuronale und endokrine Tumoren der Sellaregion. *Der Pathologe*, 18, 419-424.
- SAEGER, W., LUDECKE, D. K., BUCHFELDER, M., FAHLBUSCH, R., QUABBE, H. J. & PETERSENN, S. 2007b. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*, 156, 203-16.
- SAEGER, W., LUDECKE, D. K. & LOSA, M. 1997b. [Combined neuronal and endocrine tumors of the sellar region]. *Pathologe*, 18, 419-24.
- SAEGER, W., MULLER, M., BUSLEI, R., FLITSCH, J., FAHLBUSCH, R., BUCHFELDER, M., KNAPPE, U. J., CROCK, P. A. & LUDECKE, D. K. 2018. Recurrences of Pituitary Adenomas or Second De Novo Tumors: Comparisons with First Tumors. *World Neurosurg*, 119, e118-e124.
- SAEGER, W., PUCHNER, M. J. & LUDECKE, D. K. 1994. Combined sellar gangliocytoma and pituitary adenoma in acromegaly or Cushing's disease. A report of 3 cases. *Virchows Arch*, 425, 93-9.

- SAEGER, W., RIEDEL, M. & SCHRODER, H. 1985. [Metastases in the hypophysis and sella]. *Pathologe*, 6, 308-12.
- SAEGER, W. & SAUTNER, D. 1991. [Classification of hypophyseal adenomas. Considerations on development by the international experts' commission]. *Pathologe*, 12, 187-90.
- SAEGER W., L. D. K. 1985. Metastasen in der Hypophyse und der Sella. *Pathologe* 6, 308-312.
- SAFAEE, M. M., BLEVINS, L., LIVERMAN, C. S. & THEODOSOPOULOS, P. V. 2016. Abscess Formation in a Nonfunctioning Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*, 90, 703 e15-703 e18.
- SANO, T., HORIGUCHI, H., XU, B., LI, C., HINO, A., SAKAKI, M., KANNUKI, S. & YAMADA, S. 1999. Double pituitary adenomas: six surgical cases. *Pituitary*, 1, 243-50.
- SCHACHTER, B. S., DURGERIAN, S., HARLAN, R. E., PFAFF, D. W. & SHIVERS, B. D. 1984. Prolactin mRNA exists in rat hypothalamus. *Endocrinology*, 114, 1947-9.
- SCHALLER, B., KIRSCH, E., TOLNAY, M. & MINDERMAN, T. 1998. Symptomatic granular cell tumor of the pituitary gland: case report and review of the literature. *Neurosurgery*, 42, 166-70; discussion 170-1.
- SHANKLIN, W. M. 1949. On the presence of cysts in the human pituitary. *Anat Rec*, 104, 379-407.
- SHIBUYA, M. 2018. Welcoming the new WHO classification of pituitary tumors 2017: revolution in TTF-1-positive posterior pituitary tumors. *Brain Tumor Pathol*, 35, 62-70.
- SIMON, B. B., D.; RIEDER, H.; JOSEPH, K.; ROTHMUND, M.; ARNOLD, R. 2000. Multiple endokrine Neoplasie Typ 1: Stand der Diagnostik und Tumorprävention. *Dtsch Arztebl International*, 97, 698-704.
- SIVAKOTI, S., NANDEESH, B. N., BHATT, A. S. & CHANDRAMOULI, B. A. 2019. Pituitary Adenoma with Granulomatous Hypophysitis: A Rare Coexistence. *Indian J Endocrinol Metab*, 23, 498-500.
- SIVAKUMAR, W., CHAMOUN, R., NGUYEN, V. & COULDWELL, W. T. 2011. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*, 31, E18.
- STEFFENSEN, C., BAK, A. M., RUBECK, K. Z. & JORGENSEN, J. O. 2010. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 Suppl 1, 1-5.

- STERLING, J. A., EDWARDS, J. R., MARTIN, T. J. & MUNDY, G. R. 2011. Advances in the biology of bone metastasis: how the skeleton affects tumor behavior. *Bone*, 48, 6-15.
- SUMIDA, M., MIGITA, K., TOMINAGA, A., IIDA, K. & KURISU, K. 2001. Concomitant pituitary adenoma and Rathke's cleft cyst. *Neuroradiology*, 43, 755-9.
- SUTTON, T. J. & VEZINA, J. L. 1974. Co-existing pituitary adenoma and intrasellar arachnoid invagination. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 122, 508-10.
- TAKEI, Y., SEYAMA, S., PEARL, G. S. & TINDALL, G. T. 1980. Ultrastructural study of the human neurohypophysis. II. Cellular elements of neural parenchyma, the pituicytes. *Cell Tissue Res*, 205, 273-87.
- TEEARS, R. J. & SILVERMAN, E. M. 1975. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer*, 36, 216-20.
- THODOU, E., KONTOGEORGOS, G., HORVATH, E., KOVACS, K., SMYTH, H. S. & EZZAT, S. 1995. Asynchronous pituitary adenomas with differing morphology. *Arch Pathol Lab Med*, 119, 748-50.
- TOMITA, T. & GATES, E. 1999. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. *Am J Clin Pathol*, 111, 817-25.
- TRIFANESCU, R., ANSORGE, O., WASS, J. A., GROSSMAN, A. B. & KARAVITAKI, N. 2012. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76, 151-60.
- TROKOUDES, K. M., WALFISH, P. G., HOLGATE, R. C., PRITZKER, K. P., SCHWARTZ, M. L. & KOVACS, K. 1978. Sellar enlargement with hyperprolactinemia and a Rathke's pouch cyst. *JAMA*, 240, 471-3.
- VANCURA, R. W., JACOB, K. M. & DAMJANOV, I. 2006. A 70-year-old man with diplopia, nausea, and vomiting. Rathke cleft cyst concomitant with pituitary adenoma. *Arch Pathol Lab Med*, 130, 403-4.
- VOELKER, J. L., CAMPBELL, R. L. & MULLER, J. 1991. Clinical, radiographic, and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts. *J Neurosurg*, 74, 535-44.
- VOIT, D., SAEGER, W. & LUDECKE, D. K. 1999. Pituitary adenomas in acromegaly: Comparison of different adenoma types with clinical data. *Endocr Pathol*, 10, 123-35.
- WARMBIER, J. 2020. *Entzündliche Prozesse der Hypophyse*. Erlangung Dr, Universitätsklinikum Hamburg.
- WEIß, C. 2013. *Basiswissen Medizinische Statistik*, Berlin, Springer-Verlag.

- WONG, A., ELOY, J. A., COULDWELL, W. T. & LIU, J. K. 2015. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*, 22, 1562-7.
- XIAO, P., XUE, L., PENG, J. J., FENG, S. T., LIAO, B. & WEN, J. M. 2009. An intrasellar mixed gangliocytoma-adenoma including ependymal component, and review of the literature. *BMJ Case Rep*, 2009.
- YAMADA, S., AIBA, T., SANO, T., KOVACS, K., SHISHIBA, Y., SAWANO, S. & TAKADA, K. 1993. Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology. *Neurosurgery*, 33, 20-7.
- YAMAMOTO, M., IGUCHI, G., BANDO, H., KANIE, K., HIDAKA-TAKENO, R., FUKUOKA, H. & TAKAHASHI, Y. 2020. Autoimmune Pituitary Disease: New Concepts With Clinical Implications. *Endocr Rev*, 41.
- YANG, B., YANG, C., SUN, Y., DU, J., LIU, P., JIA, G., JIA, W., ZHANG, Y., WANG, J., XU, Y. & WANG, S. 2018. Mixed gangliocytoma-pituitary adenoma in the sellar region: a large-scale single-center experience. *Acta Neurochir (Wien)*, 160, 1989-1999.
- ZAGER, E. L. & HEDLEY-WHYTE, E. T. 1987. Metastasis within a pituitary adenoma presenting with bilateral abducens palsies: case report and review of the literature. *Neurosurgery*, 21, 383-6.
- ZHANG, X., YU, G., DU, Z., TRAN, V., ZHU, W. & HUA, W. 2020. Secondary Pituitary Abscess Inside Adenoma: A Case Report and Review of Literature. *World Neurosurg*, 137, 281-285.
- ZHOU, P., MA, L., CHENG, S., YIN, S. & JIANG, S. 2012. Combined gangliocytoma and non-functioning pituitary adenoma of the pituitary gland. *Neurol India*, 60, 311-3.
- ZHU, H., MIAO, Y., SHEN, Y., GUO, J., XIE, W., ZHAO, S., DONG, W., ZHANG, Y. & LI, C. 2019. The clinical characteristics and molecular mechanism of pituitary adenoma associated with meningioma. *J Transl Med*, 17, 354.
- ZIELINSKI, G., MAKSYMOWICZ, M., PODGORSKI, J. & OLSZEWSKI, W. T. 2013. Double, synchronous pituitary adenomas causing acromegaly and Cushing's disease. A case report and review of literature. *Endocr Pathol*, 24, 92-9.
- ZIELINSKI, G., PODGORSKI, J. K., SIWIK, J., WARCZYNSKA, A. & ZGLICZYNSKI, W. 2002. [Colloid cysts of the pituitary gland]. *Neurol Neurochir Pol*, 36, 293-306.
- ZIELINSKI, G., SAJJAD, E. A., MAKSYMOWICZ, M., PEKUL, M. & KOZIARSKI, A. 2019. Double pituitary adenomas in a large surgical series. *Pituitary*, 22, 620-632.

ZYGOURAKIS, C. C., ROLSTON, J. D., LEE, H. S., PARTOW, C., KUNWAR, S. & AGHI, M. K. 2015. Pituicytomas and spindle cell oncocytoas: modern case series from the University of California, San Francisco. *Pituitary*, 18, 150-8.

8 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde durch die Betreuung von Prof. Dr. Wolfgang Saeger unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Glatzel ermöglicht. Mein Dank gilt Ihnen für dieses interessante Thema und die stetige Unterstützung und Motivation.

Insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. Saeger möchte ich für die fachliche Unterstützung und seinen besonderen Einsatz danken. Dabei danke ich explizit auch für das Errichten und die jahrelange Leitung des Hypophysentumorregisters. Ohne dieses umfangreiche Kollektiv wären meine und viele andere gewinnbringende Studien zur Pathologie der Hypophyse nicht möglich.

In diesem Zusammenhang danke ich allen Einsendern von pathohistologischen Befunden, die dieses Tumorregister ermöglichen. Dabei sind folgende Personen mit den jeweiligen Instituten zu nennen: Prof. Buslei (Zweiter Vorsitzender des Hypophysentumorregisters aus Bamberg), Prof. Buchfelder (Erlangen), Prof. Fahlbusch (Hannover), Dr. Lüdecke (Hamburg), Prof. Flitsch (Hamburg), Prof. Hagel (Hamburg), Prof. Glatzel (Hamburg), Prof. Kretschmar (München), Prof. Giese (München), Prof. Herms (München), Prof. Kellner (Minden), PD Dr. Knappe (Minden), Prof. Rüdiger (Karlsruhe), PD Dr. Spetzger (Karlsruhe), Prof. Bergmann (Bremen) und vielen weiteren Kollegen mit einzelnen Fällen.

Außerdem danke ich Frau Stark von der statistischen Beratung, die mir gute Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung meiner Daten gegeben hat.

Weiter danke ich meiner Partnerin Frau Julia Warmbier für ihre dauerhafte Unterstützung, ihre konstruktive Kritik, Zusammenarbeit und die stetige Motivation.

Auch meinen Eltern danke ich für die Durchsicht und Unterstützung.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinem Bruder, der als Kind im Universitätsklinikum Eppendorf an der Hypophyse operiert wurde und mich daher stets motiviert hat in diesem Bereich wissenschaftlich zu arbeiten.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: